

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
FACOLTÀ DI INGEGNERIA



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

FACOLTÀ DI INGEGNERIA

Dipartimento di Ingegneria Idraulica, Marittima, Ambientale e

Geotecnica

TESI DI LAUREA IN BIOINGEGNERIA

EFFETTI DELLA DINAMICA
VALVOLARE
SULL'EMODINAMICA
CARDIOVASCOLARE SISTEMICA
IN PRESENZA DI STENOSI
AORTICA: MODELLAZIONE
TEORICA E SIMULAZIONI
NUMERICHE

Relatore: Prof.ssa Francesca Maria Susin

Laureanda: Sara Soprana
ANNO ACCADEMICO 2010-2011

Alla mia famiglia,

Indice

Introduzione	IX
1 La stenosi della valvola aortica	1
1.1 Il distretto fisiologico in soggetto sano	1
1.2 La patologia stenotica	7
1.3 Schema fluidodinamico di riferimento	14
1.4 Parametri emodinamici significativi per la quantificazione della severità della stenosi valvolare	19
2 Modellazione del salto di pressione transvalvolare netto	24
2.1 Il modello quasi stazionario	24
2.2 Il modello non stazionario parziale	28
2.3 Dinamica della valvola aortica	35
2.4 Il modello non stazionario completo	52
3 Modellazione del comportamento ventricolare e vascolare nel sistema cardiocircolatorio	57
3.1 La relazione pressione-volume nel ventricolo sinistro	57
3.2 Il modello Windkessel a tre elementi del sistema periferico	65
4 Il modello V3	69
4.1 Il modello V3: scopo	69
4.2 Il modello V3: derivazione e validazione	71
4.3 Aggiornamento del modello V3 con inclusione della dinamica valvolare: il modello DV3 (Dynamic V3 model)	75
4.4 Implementazione numerica	78
4.4.1 Il modello V3	78
4.4.2 Il modello DV3	81

5 Simulazioni e risultati	85
5.1 Andamento delle pressioni aortica e ventricolare e della portata	85
5.2 Cicli pressione-volume ventricolari	97
5.3 Applicazione del modello DV3 a casi reali	106
Conclusioni	113
Bibliografia	116
Appendice	124
Ringraziamenti	131

Introduzione

Questo lavoro ha come obiettivo lo studio degli effetti della dinamica valvolare sull'emodinamica cardiovascolare sistemica in presenza di stenosi aortica, prima attraverso una modellazione teorica e poi tramite simulazioni numeriche. Allo scopo di ottenere una corretta e completa visione della dinamica valvolare è stato svolto innanzitutto un ampio lavoro di ricerca bibliografica riguardante la dinamica del distretto aortico durante le diverse fasi del ciclo cardiaco, sia in assenza che in presenza di stenosi aortica; si sono poi approfondite anche le conoscenze riguardanti i diversi tipi di stenosi aortica per meglio comprendere le possibili conseguenze della patologia (sulla dinamica valvolare).

La parte di lavoro inerente alla simulazione numerica dell'emodinamica cardiovascolare ha preso avvio dall'esame del modello V3, proposto da Garcia et al. (2005)⁽³⁵⁾. Si tratta di un modello matematico che permette di simulare l'andamento delle pressioni e della portata nella radice aortica durante il ciclo cardiaco, in presenza di ipertensione sistemica e/o stenosi aortica (AS), dato dall'insieme di tre modelli matematici del sistema cardiovascolare in esame: il modello valvolare (modello non stazionario parziale), il modello vascolare (modello Windkessel a tre elementi) e il modello ventricolare (relazione pressione - volume nel ventricolo sinistro). Il modello valvolare, in particolare, descrive il comportamento nel tempo del salto di pressione transvalvolare tenendo conto della non stazionarietà del flusso ma assumendo indipendente dal tempo l'area dell'orifizio valvolare e, dunque, l'intera geometria del getto transvalvolare. Gli effetti della dinamica valvolare sono perciò stati qui considerati aggiornando il modello V3 modificando opportunamente, in particolare, la descrizione della relazione tra la pressione e il flusso attraverso la stenosi aortica, cioè il modello valvolare. Allo scopo è stata derivata e applicata l'equazione del salto di pressione transvalvolare netto del modello

non stazionario completo. Determinata dunque l'equazione rappresentativa del modello sotto queste nuove condizioni (modello DV3), il codice MatLab del precedente modello è stato opportunamente modificato.

La parte computazionale del presente lavoro ha riguardato lo svolgimento di prove numeriche con il modello DV3; la forma d'onda scelta per rappresentare la dinamica valvolare ha forma trapezoidale, con differenti pendenze in fase di apertura e di chiusura. I risultati ottenuti sono stati confrontati con quelli ottenuti dal modello V3, allo scopo di evidenziare gli effetti della non stazionarietà dell'apertura valvolare sull'andamento di pressioni e portata. Tutto ciò per diversi gradi di severità della stenosi aortica. Le maggiori differenze tra le pressioni del modello V3 e quelle del modello DV3 si sono osservate, com'è ragionevole aspettarsi, per i gradi di severità della patologia più elevati.

Il modello aggiornato è stato inoltre utilizzato considerando un andamento descrittivo della dinamica valvolare digitalizzato da un articolo di letteratura; i risultati così ottenuti sono stati soddisfacenti nel caso di soggetto non patologico, ma hanno sollevato alcune perplessità riguardo al caso di un soggetto patologico, per le elevate pressioni ventricolari che si ottenevano. L'idea è che, contrariamente a quanto suggerito da Garcia et al. (2005)⁽³⁵⁾ ed adottato anche nel presente lavoro, non sia ragionevole imporre al modello che il volume di sangue eiettato dal cuore ad ogni singolo battito (SV) assuma un dato valore costante, ipotizzando cioè che la pompa cardiaca sia sempre in grado di eiettare la medesima quantità di sangue anche in presenza di stenosi aortica severa. I primi risultati ottenuti per soggetto con grave patologia senza imporre lo SV si sono infatti mostrati molto più ragionevoli. Quest'ultimo aspetto merita dunque d'essere indagato dettagliatamente.

Capitolo 1

La stenosi della valvola aortica

1.1 Il distretto fisiologico in un soggetto sano

Il cuore umano è diviso in quattro cavità: gli atri (destro e sinistro) posti superiormente, e i ventricoli (destro e sinistro) posti inferiormente. L'atrio e il ventricolo destro sono in continuità fra loro formando il cuore destro (che pompa il sangue venoso), così come comunicano le due cavità sinistre, formando il cuore sinistro (che pompa il sangue arterioso). Ogni atrio comunica con il corrispondente ventricolo attraverso l'orifizio atrioventricolare che è fornito di una valvola cuspidale: valvola tricuspide, tra le cavità destre, valvola bicuspidale o mitrale tra atrio sinistro e ventricolo sinistro. Gli orifizi che mettono in comunicazione le cavità cardiache con i vasi efferenti sono anch'essi protetti da valvole che impediscono il reflusso: valvola semilunare polmonare nel ventricolo destro, per l'arteria polmonare, valvola semilunare aortica nel ventricolo sinistro, per l'aorta.

La funzione del cuore è quella di far scorrere il sangue nel sistema circolatorio; il sangue che entra nell'atrio destro dalle due grosse vene cave, è spinto dalla contrazione atriale nel ventricolo destro attraverso la valvola tricuspide. Il ventricolo destro a sua volta pompa il sangue attraverso la valvola polmonare nell'arteria polmonare; da qui il sangue venoso passa attraverso i polmoni, si ossigena, e ritorna nel cuore, precisamente nell'atrio sinistro, attraverso le vene polmonari. La contrazione dell'atrio sinistro spinge il sangue attraverso la valvola mitrale nel ventricolo sinistro, che a sua volta lo pompa attraverso la valvola aortica nell'aorta e così nella circolazione sistemica (figura 1.1.1).

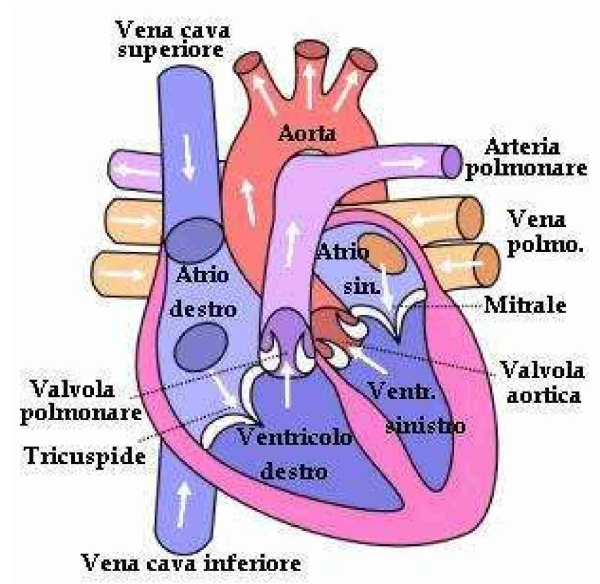


Fig. 1.1.1: Il distretto cardiaco nelle sue componenti principali; le frecce indicano il cammino percorso dal sangue all'interno del cuore.

In questo studio ci concentreremo in modo particolare, sul comportamento e sulla morfologia del distretto della radice aortica. La radice aortica può essere definita come il tratto di eiezione dal ventricolo sinistro, che sostiene i lembi della valvola aortica, delimitata superiormente dalla giunzione sinotubulare e inferiormente dall'anello basale (figura 1.1.2).

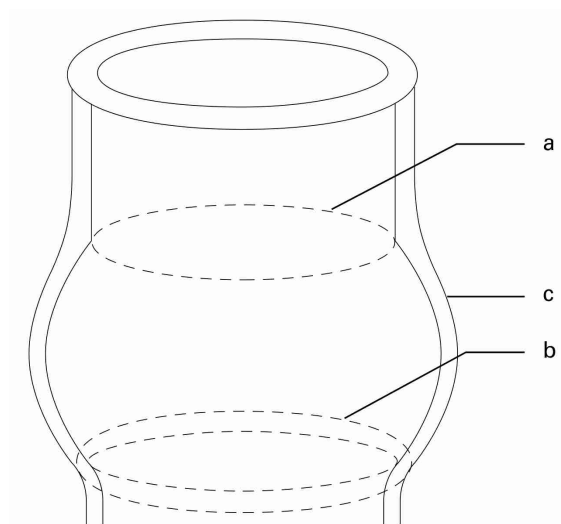


Fig. 1.1.2: Rappresentazione schematica della radice aortica. (a) Giunzione sinotubulare, (b) anello basale, (c) seni di Valsava⁽¹⁾.

Il complesso della radice comprende inoltre i seni di Valsava, i lembi della valvola aortica e le commissure (figura 1.1.3). I seni di Valsava sono una porzione estesa della radice aortica, delimitati, prossimalmente dai punti di attacco dei lembi della valvola aortica, e distalmente dalla giunzione sinotubulare; i seni prendono il loro nome in accordo con le arterie coronarie che derivano da essi, ovvero destro, sinistro e non-coronario. Nell'intero complesso della radice aortica, essi hanno il ruolo più importante per garantire il corretto funzionamento della valvola aortica; infatti favoriscono lo sviluppo di vortici di corrente di fluido, dietro i lembi quando questi sono aperti, mantenendoli così lontani dalla parete aortica e favorendone poi la chiusura. La giunzione sinotubulare, che delinea appunto la parte superiore della radice, ha una forma circolare ed è composta prevalentemente da tessuto elastico, inoltre essa supporta l'attacco periferico dei lembi della valvola. I lembi della valvola aortica sono costituiti da tessuto connettivo e sono quella porzione di radice aortica che separa, emodinamicamente parlando, l'aorta dal ventricolo sinistro. Infine, le commissure valvolari sono quelle 'linee' di accostamento dei lembi valvolari che permettono loro, quando sono chiusi, di impedire il passaggio di sangue.

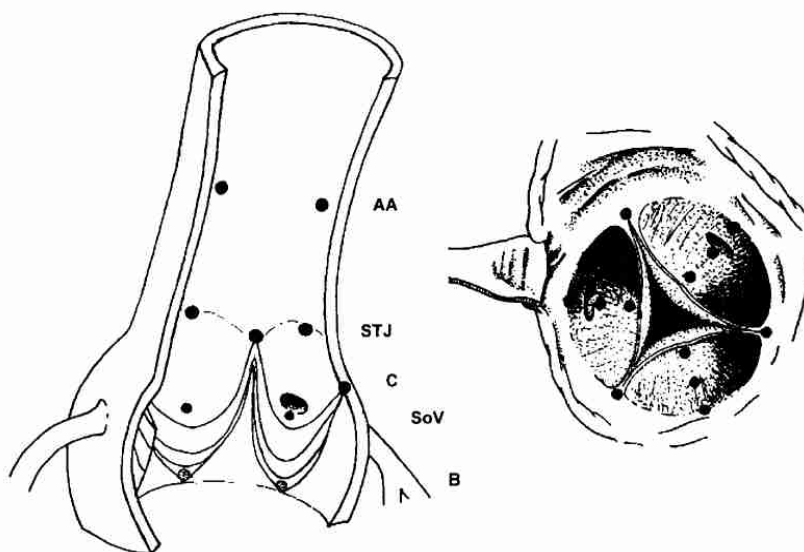


Fig. 1.1.3: La radice aortica; **AA:** aorta ascendente, **STJ:** giunzione sinotubulare, **C:** commissure, **SoV:** seni di Valsava, **B:** base⁽²⁾.

Facendo riferimento alla dinamica della radice aortica, un lavoro di Lansac et al. (2001)⁽²⁾, riporta che il comportamento della radice durante il ciclo cardiaco, in particolare la sua espansione in generale, risulta asimmetrico: gli autori in particolare sottolineano che un'espansione asimmetrica del perimetro dei seni di Valsava, va ad indicare la presenza di un movimento di rotazione e di torsione della radice aortica stessa e l'angolo di torsione risulta inversamente proporzionale all'espansione della radice aortica.

Un ulteriore lavoro di Lansac et al. (2002)⁽³⁾, riporta dettagliatamente i cambiamenti dinamici nella geometria della radice aortica in relazione alle varie fasi del ciclo cardiaco. Gli autori definiscono le differenti fasi del ciclo cardiaco osservando il tracciato della pressione aortica e del ventricolo sinistro; la fine della fase di diastole e l'inizio della fase di sistole (contrazione isovolumetrica, IVC) è definita dall'iniziale aumento della pressione del ventricolo sinistro ($dP/dt > 0$, con P pressione ventricolare e t il tempo). L'inizio dell'eiezione si ha quando i tracciati delle pressioni si incrociano; finita la fase di eiezione, inizia la fase del rilassamento isovolumetrico, che termina quando la pressione del ventricolo sinistro raggiunge il suo valore minimo.

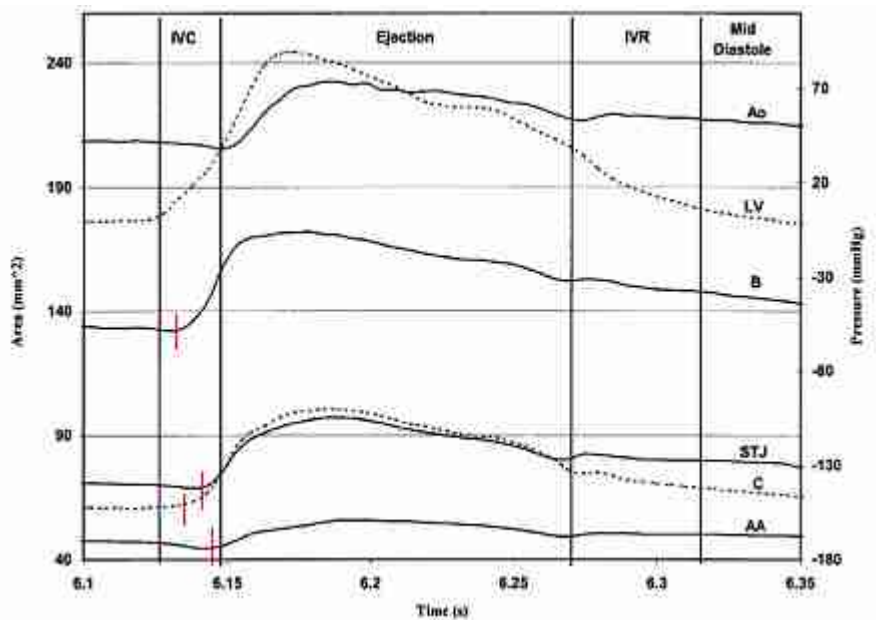


Fig. 1.1.4: Cambiamenti dinamici nei differenti livelli della radice aortica correlati nel tempo alla pressione del ventricolo sinistro e alla pressione aortica⁽³⁾.

Facendo riferimento alla figura 1.1.4, vediamo nello specifico l'anatomia della radice aortica durante le diverse fasi.

• **Contrazione Isovolumetrica (IVC)**

Inizia l'espansione della radice aortica, prima alla base e alle commissure, seguite poi dalla giunzione sinotubulare e dall'aorta ascendente; gli autori affermano che il $36,7 \pm 3,3\%$ dell'aumento del volume della radice avviene durante questa fase.

• **Eiezione**

La fase di eiezione si divide in due parti: (1) il primo terzo dell'eiezione, in cui avviene la massima espansione della radice aortica a tutti i livelli e (2) gli ultimi due terzi dell'eiezione in cui la radice aortica inizia a contrarsi, e il suo volume comincia quindi a diminuire.

Nel primo terzo dell'eiezione in particolare, si riporta che il massimo cambiamento d'area avviene a livello delle commissure ($63,7 \pm 3,6\%$), rispetto alla base ($29,8 \pm 3,3\%$) e alla giunzione sinotubulare ($37,1 \pm 2,1\%$). Ecco perché durante questa fase la radice aortica tende a passare da una forma a cono ad una più cilindrica, che permette di ottenere un volume di pre-eiezione maggiore nel ventricolo sinistro in modo da massimizzare la successiva fase di eiezione.

• **Rilassamento isovolumetrico (IVR)**

L'area e il volume della radice continuano a diminuire lentamente a tutti i livelli.

• **Diastole**

Anche la fase di diastole è suddivisibile in due momenti: (1) la prima metà della diastole, in cui l'area della radice aortica continua a diminuire e (2) la seconda metà della diastole quando la radice aortica si ri-espande ma con dinamiche differenti nei diversi livelli; l'area basale e l'area delle commissure aumenta, mentre l'area della giunzione sinotubulare e dell'aorta ascendente continua a diminuire.

Gli autori del lavoro suggeriscono, che non solo l'espansione delle commissure, ma anche l'espansione della base, può favorire l'iniziale apertura dei lembi della valvola aortica, che, come si riporta nel lavoro di Underwood et al. (2000)⁽¹⁾, ha una funzione molto più complicata rispetto a quella dell'intera radice e si comporta come un sistema emodinamico individuale (vedremo nei capitoli successivi una descrizione più dettagliata di tale comportamento).

La parte superiore della radice (aorta ascendente) è esposta ai cambiamenti della pressione aortica e quindi si comporta come il resto dei vasi: si espande durante la sistole permettendo ai lembi valvolari di ritrarsi e aprirsi. La parte prossimale (anello basale) viene esposta ai cambiamenti di pressione ventricolare, si espande non appena il ventricolo si riempie, e si contrae quando la pressione raggiunge il suo valore massimo durante la fase di sistole, facendo sì che la distanza che devono percorrere i lembi valvolari, per chiudersi, sia minore.

Risulta quindi evidente che, la radice aortica è una struttura molto complessa; il comportamento dinamico descritto sopra delle diverse componenti che la compongono è di notevole interesse ai fini di una corretta procedura chirurgica e deve essere tenuto presente nella progettazione delle protesi; infatti, un eventuale rimpiazzo della radice con una struttura rigida distruggerebbe completamente questa dinamica.

1.2 La patologia stenotica

La stenosi aortica (AS) è la patologia cardiovascolare più comune dopo l'ipertensione (dovuta ad un aumento anomalo della pressione arteriosa nella circolazione sistemica) e la malattia delle arterie coronarie (aterosclerosi, che provoca la formazione di 'incrostazioni' di materiale grasso lungo le pareti delle arterie), ed inoltre è la causa principale di sostituzioni valvolari nei paesi sviluppati; infatti è diventata il più frequente tipo di malattia cardiovascolare in Europa e nel Nord America, e non colpisce solo la valvola, ma influenza l'intero sistema cardiovascolare.

Le malattie della valvola aortica sono molto più frequenti nei pazienti anziani. Infatti, come riportato in uno studio di Blase et al. (2009)⁽⁵⁾, in cui sono stati esaminati 5201 uomini e donne, con età maggiore di 65 anni, il 26% dei partecipanti (~1352) allo studio presentava stenosi aortica; è stata notata una lieve predominanza del verificarsi della patologia negli uomini.

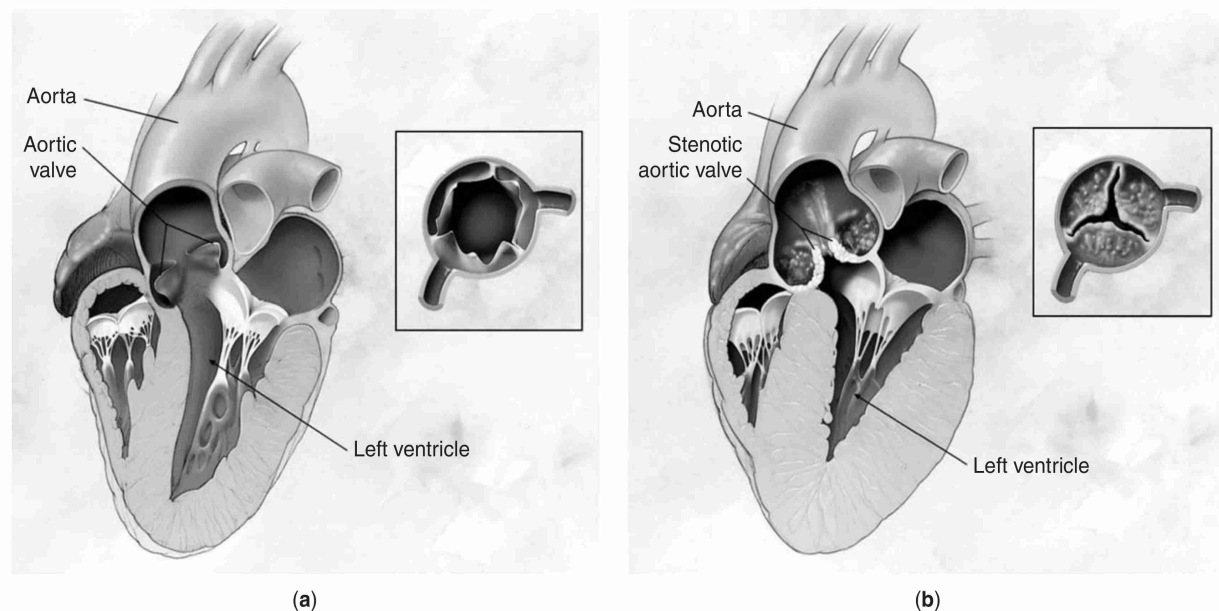


Fig. 1.2.1: Rappresentazione del cuore durante l'eiezione: (a) senza stenosi aortica, la valvola aortica è completamente aperta; (b) in presenza di stenosi aortica, la valvola non può aprirsi completamente; questo causa un'ostruzione del flusso di sangue dal ventricolo sinistro all'aorta. Da notare l'ispessimento delle pareti del ventricolo sinistro⁽⁶⁾.

Con il termine stenosi aortica si fa riferimento al restringimento dell'apertura della valvola aortica, durante la fase di eiezione del ventricolo sinistro (figura 1.2.1). Le cause di questo restringimento possono essere anomalie di tipo congenito della valvola (per esempio una valvola bicuspid, che presenta due lembi al posto di tre) oppure anomalie di tipo degenerativo: i lembi valvolari si ammalano (endocardite infettiva, 'febbrì reumatiche', processi di calcificazione che si presentano in età avanzata) e di conseguenza non sono più in grado di aprirsi completamente.

La causa più comune oggi giorno però di stenosi aortica è la calcificazione dei lembi della valvola, indotta da una progressiva degenerazione del tessuto dei lembi; il 2-7% della popolazione con età maggiore di 65 anni ne è affetta. Il manifestarsi invece di stenosi aortiche di tipo reumatico è diventato molto più raro (Baumgartner et al. (2009)⁽⁷⁾).

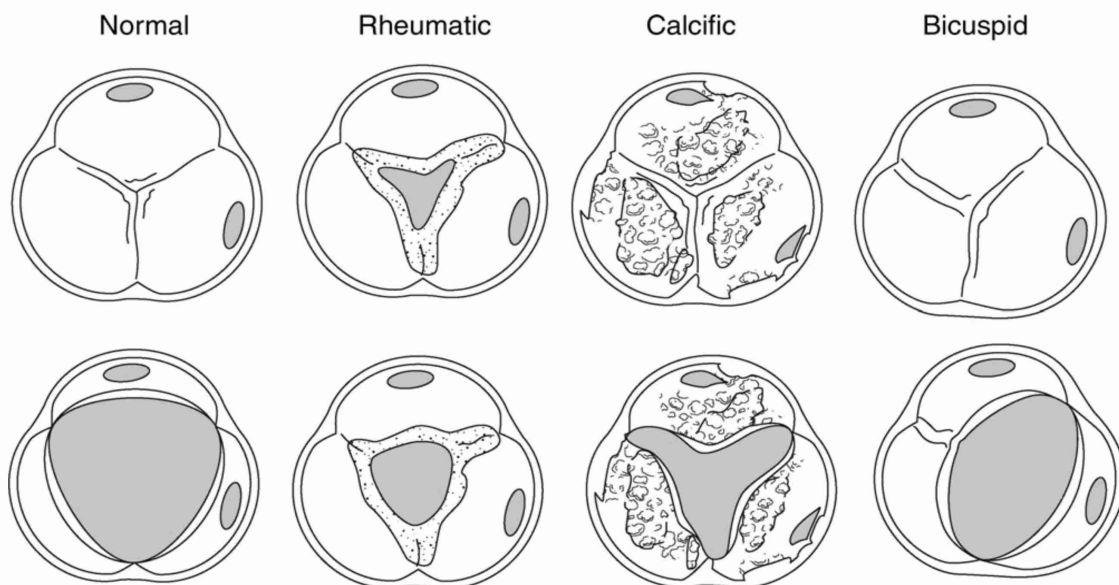


Fig. 1.2.2: Eziologia della stenosi aortica⁽⁷⁾.

Vediamo nel dettaglio la classificazione dei diversi tipi di stenosi (figura 1.2.2).

La patologia della valvola bicuspid si presenta quando il lembo sinistro e il lembo destro della valvola si fondono insieme, oppure quando si ha la fusione

tra il lembo destro e il lembo non-coronario; la fusione del lembo sinistro e del lembo non-coronario è rara. La stenosi aortica di tipo reumatico invece, è caratterizzata dalla fusione delle commissure e dall'ispessimento e la calcificazione dei bordi dei lembi valvolari; durante la fase di sistole l'orifizio presenta una forma triangolare. Per quanto riguarda la calcificazione della valvola, essa si sviluppa maggiormente nella zona centrale dei lembi valvolari e non avviene la fusione delle commissure; durante la fase di sistole l'orifizio presenta una forma stellata. La stenosi aortica dovuta alla calcificazione dei lembi, in particolare, è una malattia progressiva: una volta che inizia la calcificazione e la fibrosi, il movimento dei lembi si ridurrà progressivamente. Come si può osservare dalla figura 1.2.3, esistono diversi gradi di calcificazione (Tops et al. (2008)⁽⁸⁾): grado 1, nessuna calcificazione, grado 2, lieve calcificazione (piccole macchie isolate nella figura), grado 3, moderata calcificazione (macchie multiple e di dimensione maggiore nella figura) e infine grado 4, severa calcificazione (calcificazione estesa in tutti i lembi).

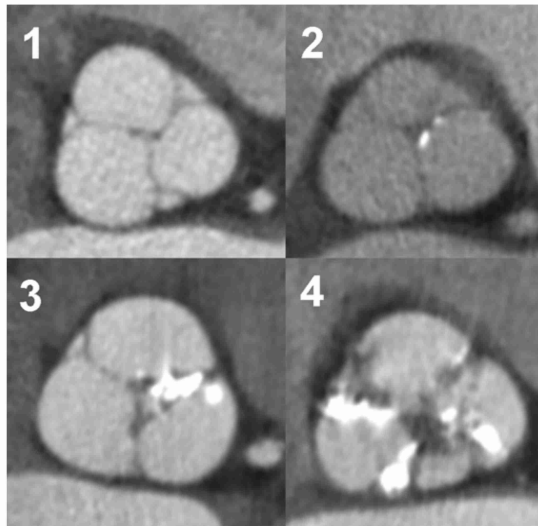


Fig. 1.2.3: Gradi di calcificazione della valvola aortica⁽⁸⁾.

Nel paragrafo 1.1 abbiamo visto che l'area della radice aortica e in particolare della valvola aortica, varia durante la fase di eiezione del ciclo cardiaco; viste le considerazioni fatte sopra, è evidente che la variabilità di tale area aumenta al

crescere del grado di severità della stenosi aortica, come si riporta in un lavoro di Arsenault et al. (1998)⁽⁹⁾ (figura 1.2.4); si può osservare infatti che l'andamento nel tempo dell'area valvolare diventa molto più irregolare man mano che si ha un maggiore restringimento dell'orifizio, cioè con l'aumentare della severità della stenosi aortica.

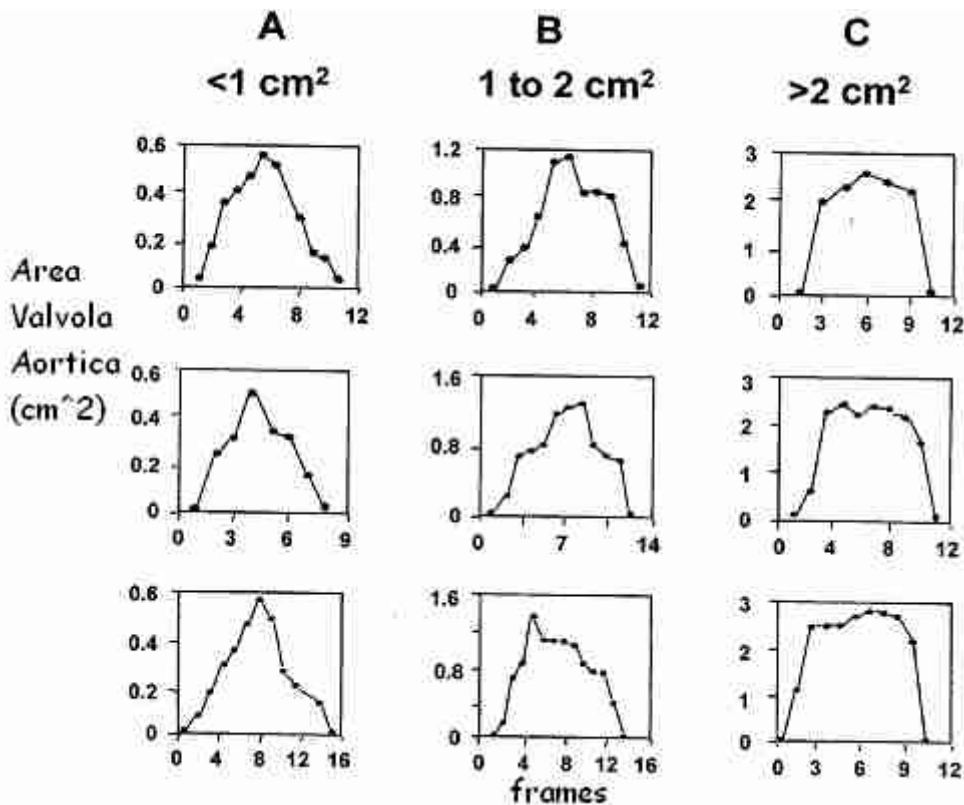


Fig. 1.2.4: Andamento dell'area della valvola aortica; (a) area $< 1 \text{ cm}^2$; (b) $1 \text{ cm}^2 < \text{area} < 2 \text{ cm}^2$; (c) area $> 2 \text{ cm}^2$.⁽⁹⁾

Il lavoro mostra inoltre che le valvole stenotiche mostrano una velocità di apertura e chiusura dei lembi più bassa; questo meccanismo di apertura e chiusura della valvola, può essere disturbato da diversi fattori, come ad esempio l'ispessimento e la calcificazione dei lembi, e la perdita di mobilità, elementi tipici nella stenosi aortica. Nella stenosi aortica possono inoltre presentarsi la calcificazione dell'anello aortico e della radice e questo ovviamente, ne limita la pulsatilità e l'espansione durante la fase di sistole. Anche questo fatto potrebbe influenzare gli iniziali meccanismi di apertura della valvola; infatti, con l'aumento del grado di severità della stenosi aortica, aumenta la rigidità dei

lembi e la perdita della normale espansione della radice aortica che combinate insieme comportano quindi una più lenta apertura e chiusura della valvola.

Fondamentali per valutare il grado di severità della stenosi sono la storia del paziente e gli esami fisici, al fine di stabilirne la cura più adatta. Vi sono diversi metodi di studio della stenosi aortica, sia invasivi che non invasivi:

- Ecocardiografia: è diventata uno strumento chiave nella diagnosi; infatti, conferma la presenza o meno, della stenosi, valuta il grado di calcificazione della valvola, la funzionalità e l'ispessimento delle pareti del ventricolo sinistro, determina la presenza o meno di altri sintomi associati alla stenosi e fornisce informazioni riguardo alla prognosi.
- Ecocardiografia Doppler: è la tecnica preferita per valutare la severità della stenosi. Infatti permette di determinare parametri come il salto di pressione e l'area della valvola aortica, che come vedremo successivamente, sono i parametri maggiormente utilizzati nella valutazione della severità della stenosi.
- Cateterizzazione cardiaca: attualmente viene utilizzata raramente, e si riserva per quei casi clinici dove i dati ricavati dall'ecocardiografia non sono utili alla diagnosi (<1% dei casi) o quando sono presenti delle discrepanze tra i dati clinici e i dati ecocardiografici. Quando viene fatta la cateterizzazione è necessaria molta cura per ottenere misure accurate del salto di pressione transvalvolare e della portata; infatti per la misura vengono utilizzati due cateteri (tubi di piccolo diametro) inseriti ad esempio attraverso l'arteria femorale, e collegati a sensori di pressione esterni. La misura nei due siti può essere effettuata in contemporanea (utilizzando un doppio accesso e due cateteri, o con un unico accesso e uso di catetere differenziale) oppure in successione, utilizzando un unico catetere dapprima posizionato a monte e poi posizionato a valle.

Recentemente sono state introdotte nuove tecniche di imaging⁽¹⁰⁾, che includono la tomografia computerizzata multi-slice (misura l'attenuazione dei raggi X tra la sorgente e il sensore e la ricostruzione delle immagini viene fatta combinando

le misure in proiezioni tramite algoritmi matematici), e la risonanza magnetica (valuta la risposta di un nucleo atomico alla sollecitazione di un campo magnetico a radiofrequenza, utile per vedere soprattutto i tessuti molli), che possono fornire una valutazione anatomica e dell'emodinamica delle valvole stenotiche. Il problema principale però, è che immagini dirette della valvola possono essere d'aiuto solo occasionalmente, in quanto, se ad esempio prendiamo il caso della stenosi della valvola aortica per calcificazione, la presenza appunto del calcio crea dei riverberi e delle ombre nell'immagine, che quindi ne limitano l'accuratezza. Inoltre, la maggior parte di queste nuove tecniche di imaging, non sono ancora ampiamente disponibili e quindi non risulta ancora ben chiaro il loro ruolo nella valutazione della severità della stenosi aortica.

Il periodo di manifestazione dei sintomi della stenosi aortica, varia da paziente a paziente ed è preceduto da un prolungato periodo di latenza, in cui il paziente non presenta sintomi evidenti; la velocità di progressione delle lesioni stenotiche è stata stimata utilizzando sia metodi invasivi che non invasivi, in particolare, una volta che si è in presenza di stenosi aortica moderata, secondo quanto riportato dalle linee guida ACC-AHA ⁽¹¹⁾, l'aumento della velocità del getto attraverso l'orifizio stenotico è di 0,3 m/s per anno, l'area valvolare diminuisce di 0,1 cm² per anno e il salto di pressione aumenta di 7 mmHg ad anno. Sebbene alcuni studi^{(12),(13)} riportino che le stenosi aortiche dovute alla calcificazione dei lembi abbiano una degenerazione più rapida rispetto alle stenosi di tipo congenito o reumatico, non è possibile ottenere una velocità di progressione della stenosi specifica per ogni singolo paziente. Per questa ragione, per tutti i pazienti con stenosi aortica lieve o moderata, sono obbligatori controlli clinici regolari. Quando iniziano a manifestarsi alcuni sintomi, come vertigini, respiro corto o insufficienza cardiaca, la prospettiva cambia completamente: il periodo medio di sopravvivenza è di circa 2-3 anni, con elevato rischio di morte improvvisa. Per questo lo sviluppo dei sintomi è un

punto critico nell'evolversi della patologia stenotica. Vi sono però alcuni pazienti che possono non presentare alcun sintomo evidente: i pazienti asintomatici. Per questo tipo di individui sono necessari esami clinici molto accurati e possono essere identificati dei predittori della progressione della stenosi aortica:

- predittori clinici: età avanzata, presenza di fattori di rischio della sclerosi aortica;
- predittori ecocardiografici: calcificazione della valvola, istante di picco nella velocità del getto aortico, etc.... Ad es. la combinazione di una marcata calcificazione della valvola con un rapido aumento della velocità del getto ($\geq 0,3$ m/s) in un anno, identifica un gruppo di pazienti a rischio elevato (~ 80% muore o necessita di un intervento chirurgico entro 2 anni);
- predittori derivanti da test fisici: sviluppo dei sintomi durante gli esercizi di test.

La sostituzione della valvola aortica, tramite intervento chirurgico, è la terapia definitiva per la cura della stenosi aortica severa.

1.3 Schema fluidodinamico di riferimento

Rappresentiamo ora in maniera schematica il comportamento del flusso di sangue attraverso la valvola aortica stenotica (figura 1.3.1).

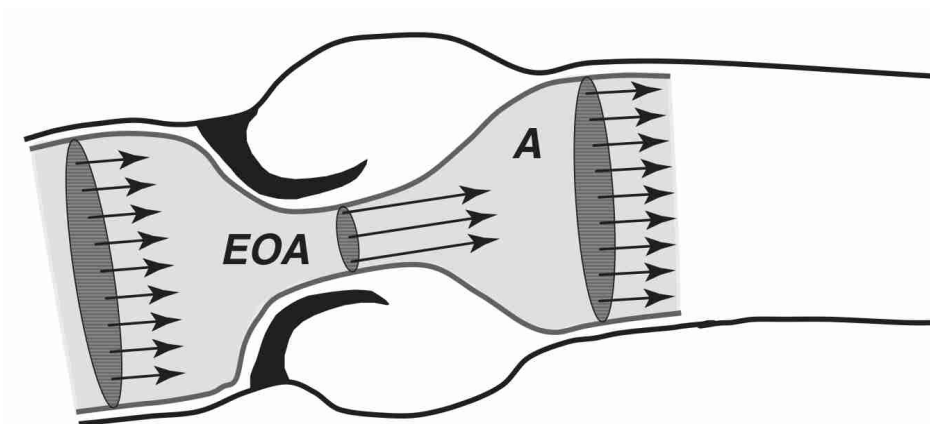


Fig. 1.3.1: Rappresentazione del flusso di sangue attraverso la stenosi aortica; EOA: effective orifice area; A: area della sezione trasversale dell'aorta ascendente.

Si riporta in figura 1.3.2 il modello semplificato della figura 1.3.1.

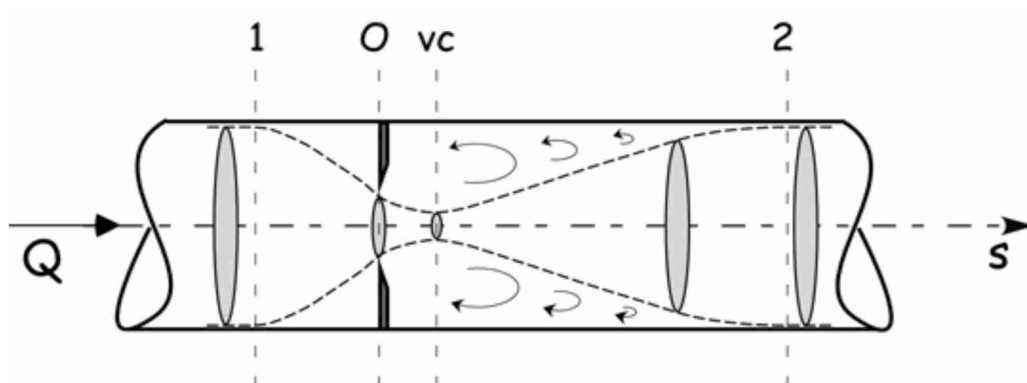


Fig. 1.3.2: Comportamento di una corrente nel superamento di un restringimento localizzato; Q: portata.

Bisogna sottolineare che la situazione riportata in figura 1.3.2, rappresenta un modello ideale, che appunto coglie gli aspetti fondamentali della dinamica attraverso l'orifizio stenotico, semplificandone altri (ad esempio, nel modello mancano i rigonfiamenti corrispondenti ai seni di Valsava); complessivamente però, il modello riportato risulta una buona rappresentazione: infatti, come abbiamo visto precedentemente (paragrafo 1.1), durante la fase di sistole la

radice aortica passa da una forma a cono ad una cilindrica e quindi una rappresentazione cilindrica del complesso è più che accettabile.

Da un punto di vista fluidodinamico, la presenza di un orifizio stenotico impone al flusso di sangue di attraversare una sezione di dimensioni minori rispetto a quella del tratto di monte. Per affrontare tale condizione, la corrente di monte comincia gradualmente a restringersi (contrarsi) sino a presentare, in corrispondenza dell'orifizio, le dimensioni dell'orifizio stesso (tratto 1-O della figura 1.3.2). Il restringimento della corrente non si esaurisce però in corrispondenza dell'orifizio, ma prosegue per un certo tratto a valle, sino a raggiungere la cosiddetta sezione di vena contratta (sezione vc nella figura 1.3.2). La sezione di vena contratta corrisponde alla posizione in cui l'area della sezione trasversale del getto è minima; quest'area è chiamata effective orifice area (EOA, come riportato anche in figura 1.3.1). A partire dalla sezione vc, la corrente comincia a comportarsi come un getto sommerso: comincia cioè gradualmente ad allargarsi sino ad occupare nuovamente, in corrispondenza della sezione 2 di figura 1.3.2, l'intera sezione disponibile (la sezione 2 di figura 1.3.2 corrisponde all'area A della figura 1.3.1). Si noti, in figura 1.3.2, la presenza di vortici adiacenti al getto nel tratto in cui la corrente si espande.

Le conseguenze della presenza del restringimento sulla cinematica della corrente nel tratto 1-2 possono essere desunte dall'equazione di continuità per un tronco di corrente:

$$\frac{\partial \rho Q}{\partial s} + \frac{\partial \rho A}{\partial t} = 0 \quad (1.3.1)$$

dove ρ è la densità del fluido ($[M/L^3]$ - kg/m^3), Q è la portata fluida volumetrica della corrente ($[L^3/T]$ - m^3/s), A è l'area della sezione trasversale del tronco di corrente ($[L^2]$ - m^2), s è la coordinata lungo l'asse della corrente (m) e t è il tempo (s).

Nell'ipotesi di fluido incomprimibile e condotto indeformabile, l'equazione (1.3.1) si riduce alla

$$Q = \text{cost}(s) \quad (1.3.1\text{bis})$$

Ricordando la definizione di velocità media V nella sezione trasversale di una corrente

$$V = Q/A \quad (1.3.2)$$

è immediato allora osservare che nel tratto 1-O-vc la corrente va via via accelerando, presentando la massima velocità proprio in corrispondenza della sezione di vena contratta, mentre nel tratto vc-2 il getto va decelerando sino a ripresentare, nella sezione 2, la medesima velocità della corrente a monte dell'orifizio.

L'andamento dell'energia e della pressione lungo il getto possono invece essere desunti dall'applicazione dell'equazione di bilancio dell'energia, che tra la sezione 1 e la generica sezione s si scrive:

$$E_1 - E_s = \left(\frac{p_1}{\gamma} + h_1 + \alpha \frac{V_1^2}{2g} \right) - \left(\frac{p_s}{\gamma} + h_s + \alpha \frac{V_s^2}{2g} \right) = \frac{\beta}{g} \int_1^s \frac{\partial V}{\partial t} ds + \mathcal{E}_{1 \rightarrow s} \quad (1.3.3)$$

Osserviamo subito che:

- nel problema in esame la limitata estensione assiale del tratto indagato permette di trascurare in ogni caso (i.e. anche quando il condotto fosse disposto lungo la verticale) le differenze di quota geodetica; nella (1.3.3) assumiamo dunque $h_1 = h_s$.
- Decidiamo inoltre di considerare $\partial V / \partial t = 0$. Ciò significa che lavoriamo in uno dei tre casi seguenti: i) il moto è stazionario; ii) facciamo riferimento all'istante in cui la velocità è massima; iii) consideriamo un moto vario come se istante per istante fosse stazionario (moto quasi stazionario), trascuriamo cioè gli effetti dell'accelerazione temporale.
- Nelle dissipazioni di energia può essere comunque trascurato il contributo delle dissipazioni continue, poiché proporzionali alla lunghezza del tratto 1-s, comunque breve per un 'problema locale' quale quello in esame. Deve però tenersi in debito conto la presenza delle dissipazioni localizzate. Per affrontare opportunamente questo aspetto, è necessario osservare quanto segue. Il carattere

di moto accelerato che la corrente manifesta da 1 a vc fa sì che in detto tratto possano ritenersi trascurabili i fenomeni che provocano dissipazioni localizzate di energia. In altri termini, è come se nel tratto 1- vc il fluido si comportasse come un fluido perfetto, sicché $\Delta E_{1-s}=0$ per $s \in (1, vc)$. Viceversa, nel tratto 2- vc la decelerazione della corrente induce la produzione di vortici che sottraggono energia alla corrente stessa, sicché $\Delta E_{vc-s} \neq 0$ per $s \in (vc, 2)$.

Di conseguenza, dall'equazione (1.3.3) si ha per l'energia lungo il getto

$$E_s = E_1 \text{ per } s \in (1, vc) \quad (1.3.4a)$$

$$E_s = E_1 - \Delta E_{1 \rightarrow s} \text{ per } s \in (vc, 2) \quad (1.3.4b)$$

La minima energia viene raggiunta, evidentemente, in 2.

Ancora dall'equazione 1.3.3, per la pressione lungo il getto si ha poi

$$\frac{p_s}{\gamma} = \frac{p_1}{\gamma} + \left(\alpha \frac{V_1^2 - V_s^2}{2g} \right) \text{ per } s \in (1, vc) \quad (1.3.5a)$$

$$\frac{p_s}{\gamma} = \frac{p_1}{\gamma} + \left(\alpha \frac{V_1^2 - V_s^2}{2g} \right) - \Delta E_{1 \rightarrow s} \text{ per } s \in (vc, 2) \quad (1.3.5b)$$

La rappresentazione qualitativa dell'andamento di E e di p/γ lungo il getto è riportata in Figura 1.3.3. Il comportamento di E è facilmente desumibile dalle equazioni (1.3.4a) e (1.3.4b) assumendo che la dissipazione di energia localizzata dovuta alla presenza dei vortici tra la vena contratta e la sezione 2 si produca gradualmente tra le due suddette sezioni. L'andamento di p/γ tra 1 e vc discende subito dalla (1.3.5a), ricordando che in tale tratto la velocità va aumentando sino a raggiungere il valore massimo in corrispondenza della sezione di vena contratta. La minima pressione si verifica pertanto proprio in detta sezione, nella quale, dunque, si manifesta anche il massimo salto di pressione rispetto alla pressione di monte nella sezione 1. Si osservi che, peraltro, nel tratto 1- vc l'energia rimane costante, e la diminuzione di pressione è 'semplicemente' espressione di una conversione di energia da energia di pressione a energia cinetica. A valle di vc , si verifica un recupero di pressione per effetto della diminuzione di velocità, ma contemporaneamente si manifesta

la dissipazione di energia che non consente il completo recupero della pressione. In 2, cioè, la pressione è necessariamente minore della pressione in 1 (ricordiamoci che stiamo considerando $A_1=A_2$, quindi $V_1=V_2$).

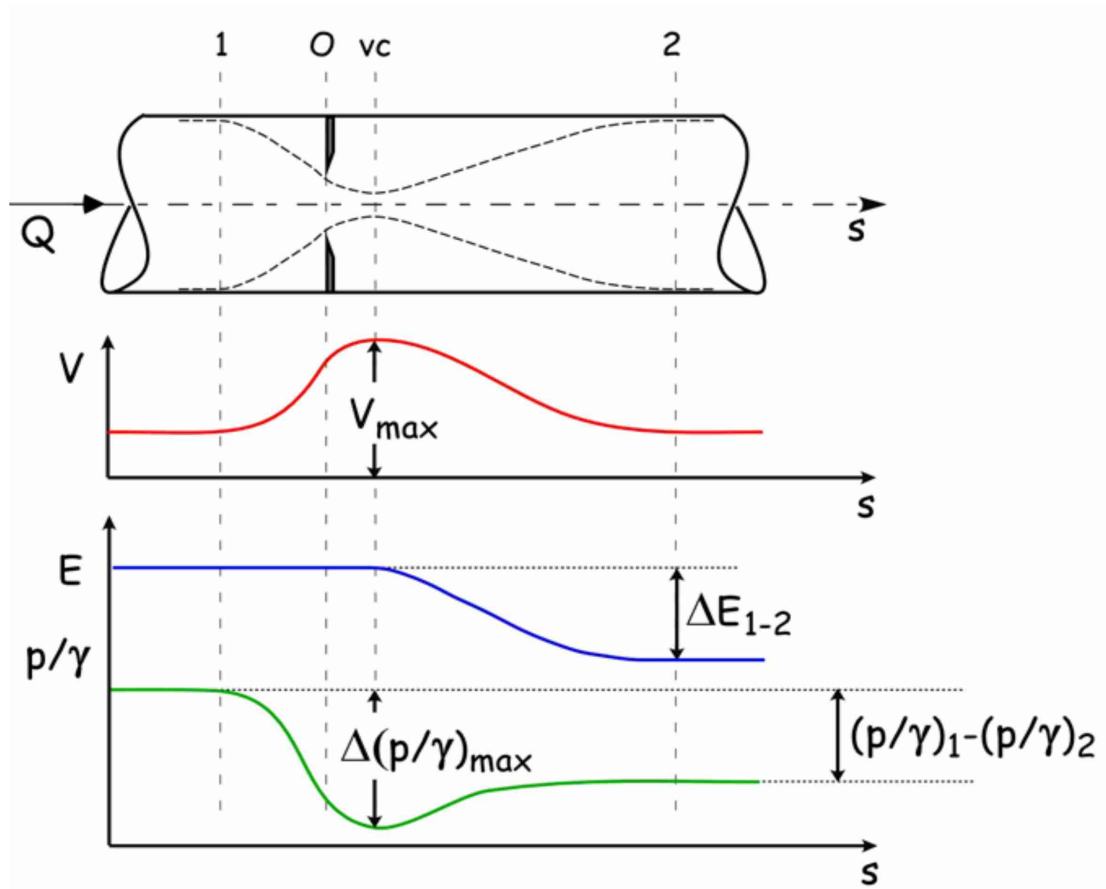


Fig. 1.3.3: Andamento della velocità, dell'energia e del salto di pressione nel superamento di un restringimento localizzato.

1.4 Parametri emodinamici significativi per la quantificazione della severità della stenosi valvolare

Nel paragrafo precedente abbiamo schematizzato il comportamento del flusso di sangue attraverso la valvola aortica stenotica; vediamo ora con maggior dettaglio alcuni parametri significativi nella valutazione del grado di severità della stenosi.

Erroneamente, spesso le linee guida considerano il massimo salto di pressione ($\Delta(p/\gamma)_{\max}$), come parametro per la quantificazione del grado di severità della stenosi, quando invece è un parametro puramente indicativo di una trasformazione, nel tratto 1-vc, di energia della corrente da pressoria a cinetica. Vediamo comunque come si quantifica.

La definizione di questo parametro è banalmente:

$$\Delta(p/\gamma)_{\max} = (p/\gamma)_1 - (p/\gamma)_{vc} \quad (1.4.1)$$

È quindi 'sufficiente' misurare la pressione nelle due sezioni di interesse e calcolare la differenza tra le due misurazioni. In questo caso la pressione in 1 corrisponde alla pressione del ventricolo sinistro e la pressione in vc corrisponde alla pressione misurata qualche centimetro a valle della valvola aortica. Il posizionamento dello strumento di misura in aorta, è peraltro, 'un punto dolente', poiché è difficile l'individuazione della sezione di vena contratta. Ciò implica la possibilità di errore nella valutazione del $\Delta(p/\gamma)_{\max}$.

Si noti che la misura in continuo (nel tempo) delle pressioni transtenotiche consente di disporre del valore istantaneo della differenza di pressione misurata. È quindi possibile valutarne il valore massimo nel periodo sistolico, il valore medio nel periodo sistolico, ed anche il valore corrispondente alla differenza tra i due picchi delle tracce di pressione misurate.

È evidente che la procedura suddetta, cioè la misura in vivo delle pressioni di interesse, consente una quantificazione affidabile di $\Delta(p/\gamma)_{\max}$ (purché le misure

siano condotte adeguatamente) ma è decisamente invasiva per il paziente. L'avvento delle metodiche di ecocardiografia Doppler ha però consentito, per le stenosi valvolari, la stima di $\Delta(p/\gamma)_{\max}$ attraverso procedure non invasive.

Dall'equazione (1.3.5a) si ha infatti che

$$\Delta(p/\gamma)_{\max} = \frac{p_1}{\gamma} - \frac{p_{vc}}{\gamma} = \left(\alpha \frac{V_{vc}^2 - V_1^2}{2g} \right) \quad (1.4.2)$$

Assumendo $\alpha=1$ (ricordiamo che tale condizione corrisponde ad un profilo di velocità nella sezione di tipo uniforme) e trascurando V_1 rispetto a V_{vc} l'equazione (1.4.2) fornisce

$$\Delta(p/\gamma)_{\max} = \frac{V_{vc}^2}{2g} \quad (1.4.3a)$$

che spesso viene proposta nella forma

$$\Delta(p/\gamma)_{\max} = 4V_{vc}^2 \quad (1.4.3b)$$

in modo da avere il salto di pressione espresso in mmHg da una misura di V in m/s.

L'equazione (1.4.3b) è normalmente denominata, nella letteratura tecnica, 'Equazione di Bernoulli semplificata'. La misura accurata di V_{vc} è ottenibile mediante tecnica Doppler transtoracica (approccio esterno al paziente e quindi non invasivo).

Un ulteriore parametro emodinamico che viene ampiamente utilizzato in ambito clinico per la quantificazione della severità di una stenosi valvolare è l'area del getto nella sezione di vena contratta. La letteratura clinica e biomedica adotta per tale grandezza l'acronimo inglese EOA (effective orifice area).

I metodi usualmente adottati per il calcolo di EOA sono due. In particolare:

- calcolo di EOA mediante eco-Doppler:

Il metodo si basa sull'equazione di continuità applicata, nell'ipotesi di fluido incomprimibile e condotto indeformabile, alle sezioni 1 e vc al generico istante

$$EOA \cdot V_{EOA} = A_1 \cdot V_1 \quad (1.4.4)$$

Mediando la (1.4.4) nel periodo di eiezione si ottiene

$$\overline{EOA} \cdot \overline{V_{EOA}} = \overline{A_1 V_1} = A_1 \overline{V_1} \quad (1.4.5)$$

dove l'ultimo segno di uguaglianza discende dal fatto che l'area A_1 , assunta l'indeforabilità del condotto, può ritenersi costante nel tempo. Ammettendo che anche EOA sia sostanzialmente indipendente dal tempo (cosa che successivamente vedremo non essere proprio corretta), dalla (1.4.5) si ha dunque per l'area della sezione di vena contratta

$$EOA = A_1 \overline{V_1} / \overline{V_{EOA}} \quad (1.4.6)$$

Nel caso della valvola aortica, A_1 è l'area del tratto terminale di efflusso del ventricolo sinistro, il cui valore viene calcolato misurando ecograficamente il diametro del tratto suddetto, e assumendo per esso forma circolare. V_1 e V_{EOA} sono la velocità media nel periodo di eiezione della corrente nel ventricolo sinistro e nella sezione di vena contratta, entrambe calcolate mediando le curve di velocità misurate con Doppler.

- calcolo di EOA mediante misura da catetere della portata e del salto di pressione transvalvolare:

ricordando l'equazione (1.4.3a), ed il legame tra le velocità media e portata, si può scrivere

$$\Delta(p/\gamma)_{\max} = \frac{Q^2}{2g \cdot EOA^2} \quad (1.4.7)$$

dalla quale si ha subito

$$EOA = \frac{Q}{\sqrt{2g} \sqrt{\Delta(p/\gamma)_{\max}}} \quad (1.4.8)$$

Ancora ammettendo che EOA sia sostanzialmente indipendente dal tempo, si ha dunque

$$EOA = \frac{1}{\sqrt{2g}} \frac{\overline{Q}}{\sqrt{\Delta(p/\gamma)_{\max}}} \cong \frac{1}{\sqrt{2g}} \frac{\overline{Q}}{\sqrt{\Delta(p/\gamma)_{\max}}} \quad (1.4.9a)$$

nella quale le medie sono relative al periodi di eiezione sistolica. L'equazione (1.4.9a) è peraltro usualmente proposta nella forma, nota come formula di Gorlin

$$EOA = \frac{1}{50} \frac{\bar{Q}}{\sqrt{\Delta(p/\gamma)_{\max}}} \quad (1.4.9b)$$

dove il coefficiente numerico 1/50 compare per avere EOA in cm², purché la portata sia espressa in ml/s e il salto di pressione sia espresso in mmHg. Nella (1.4.9b), vengono utilizzati i valori medi di Q e di $\Delta(p/\gamma)_{\max}$ calcolati a partire dai valori istantanei misurati in procedure di cateterismo (invasive).

Le linee guida ACC-AHA e ESC⁽¹⁴⁾ raccomandano per la valutazione della severità della stenosi aortica tre parametri principali:

- la velocità del getto attraverso l'orifizio aortico;
- il salto di pressione medio;
- l'area della valvola aortica;

Si riportano in tabella i valori determinati per stabilire il grado di severità della stenosi aortica.

	Lieve	Moderata	Severa
Velocità del Getto Aortico (m/s)	2,6 - 2,9	3,0 - 4,0	> 4,0
Salto di Pressione Medio (mmHg)	< 20 ^b (< 30 ^a)	20 – 40 ^b (30 - 50 ^a)	> 40 ^b (>50 ^a)
Area della Valvola Aortica (cm²)	> 1,5	1,0 – 1,5	< 1,0

Tabella 1.4.1: Raccomandazioni per la classificazione della severità della stenosi aortica; (a) ESC Guidelines, (b) ACC-AHA Guidelines.

Viene inoltre sottolineata l'importanza di un altro indice che può essere d'aiuto nella valutazione della severità della stenosi, soprattutto in caso di bambini, adolescenti o adulti di piccola statura, cioè la dimensione corporea: infatti, in questi casi, dato che l'area dell'orifizio valvolare, naturalmente, ha una dimensione minore, bisogna fare attenzione nella classificazione della stenosi, in quanto una stenosi moderata può sembrare severa, data la dimensione minore (naturale) dell'orifizio.

Riguardo i parametri di valutazione del grado di severità della stenosi aortica riportati nelle linee guida è doveroso riportare alcune considerazioni; innanzitutto non risulta chiara la modalità di acquisizione e di calcolo dei parametri: ad esempio, per quanto riguarda il valore dell'area della valvola aortica non si riesce a comprendere a che area le guide facciano riferimento, cioè se si tratta dell'orifizio della valvola aortica o dell'effective orifice area. Inoltre, anche per quanto riguarda il salto di pressione, non si riesce a comprendere come è stato calcolato o se si fa riferimento al salto di pressione massimo o netto, etc. L'utilizzo quindi, in ambito clinico delle linee guida pone numerosi interrogativi legati all'effettiva affidabilità e alla poca chiarezza di queste.

Capitolo 2

Modellazione del salto di pressione transvalvolare netto

2.1 Il modello quasi stazionario

Nel paragrafo 1.3 è stato descritto l'andamento dell'energia e della pressione lungo il getto applicando l'equazione di bilancio dell'energia sotto opportune condizioni ($h = \text{cost}(t)$, $\partial V/\partial t = 0$ e $V_1=V_2$). Con riferimento alla figura 2.1.1 si ha perciò:

$$E_1 - E_2 = \left(\frac{p_1 - p_2}{\gamma} \right) = \Delta E_{1 \rightarrow 2} \quad (2.1.1)$$

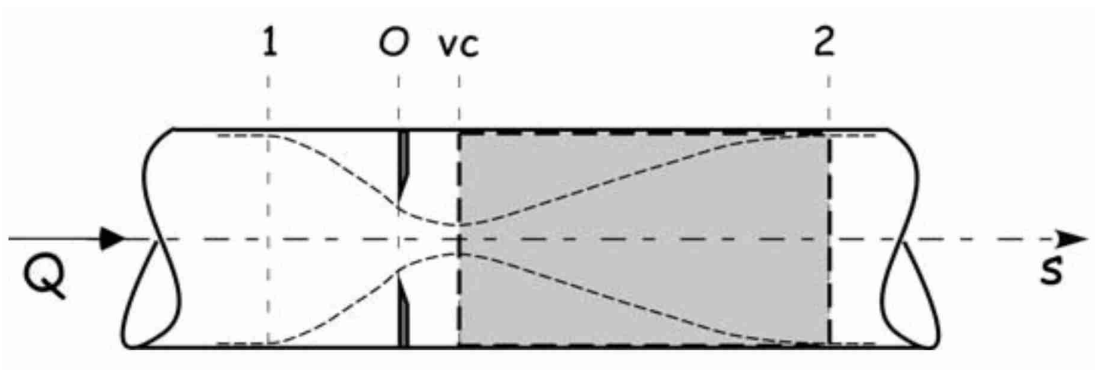


Fig. 2.1.1. Comportamento di una corrente attraverso un orifizio stenotico e volume di controllo.

L'equazione (2.1.1) mette in evidenza che, nelle ipotesi di lavoro considerate, il salto di energia coincide con il salto di pressione netto $(\Delta p/\gamma)_{\text{netto}} = (p_1 - p_2)/\gamma$ (in letteratura spesso si trova TPG_{net}).

Si ricava quindi che, come visto nel paragrafo 1.3 (equazione 1.3.4b):

$$\Delta E_{1 \rightarrow 2} = \Delta E_{vc \rightarrow 2} = \frac{p_{vc} - p_2}{\gamma} + \alpha \frac{V_{vc}^2 - V_2^2}{2g} \quad (2.1.2)$$

L'obiettivo è quello di ricavare un'espressione in cui $\Delta E_{1 \rightarrow 2}$ sia funzione solo delle velocità. Allo scopo si utilizza il teorema della quantità di moto (per maggior dettaglio si veda l'appendice), applicato al volume di controllo di figura 2.1.1.

Le forze agenti sono:

forza peso $G = \gamma V \downarrow$

forze di pressione $\begin{cases} P_i = p_{vc} A_2 \quad (\rightarrow) \\ P_u = p_2 A_2 \quad (\leftarrow) \\ P_r = \int_{A_r} p dA \quad () \end{cases}$

forze inerziali $\begin{cases} D_i = \rho \beta Q V_{vc} \quad (\rightarrow) \\ D_u = \rho \beta Q V_2 \quad (\leftarrow) \\ I = -\rho A_2 \int_{vc} \frac{\partial V}{\partial t} ds \quad (\leftrightarrow) \end{cases}$

In questa sede, ci interessa scrivere l'equilibrio del volume isolato nella direzione dell'asse s. osserviamo, al riguardo, che per nostra ipotesi di lavoro $\partial V / \partial t = 0$, e dunque $I = 0$. Assumiamo, inoltre, $\beta = 1$. Si ha allora

$$(p_{vc} - p_2) A_2 + \rho Q (V_{vc} - V_2) = 0 \quad (2.1.3)$$

e perciò

$$\frac{p_{vc} - p_2}{\gamma} = \frac{Q(V_2 - V_{vc})}{g A_2} = \frac{V_2(V_2 - V_{vc})}{g} \quad (2.1.4)$$

Sostituendo l'equazione (2.1.4) nella (2.1.2), con l'assunzione $I = 0$, si ottiene

$$\Delta E_{1 \rightarrow 2} = \Delta E_{vc \rightarrow 2} = \frac{V_2(V_2 - V_{vc})}{g} + \frac{V_{vc}^2 - V_2^2}{2g} = \frac{(V_{vc} - V_2)^2}{2g} \quad (2.1.5)$$

Dalle equazioni (2.1.1) e (2.1.5), e tenendo conto dell'equazione di continuità, si ha pertanto

$$\left(\frac{\Delta p}{\gamma} \right)_{netto} = \frac{(V_{vc} - V_2)^2}{2g} = \frac{Q^2}{2g} \frac{1}{EOA^2} \left(1 - \frac{EOA}{A_2} \right)^2 \quad (2.1.6)$$

L'equazione (2.1.6) mostra che il salto di pressione netto attraverso la valvola stenotica dipende, secondo il più semplice modello teorico al quale si può fare riferimento, dalla portata transvalvolare Q , dall'area di vena contratta EOA e dall'area A_2 della sezione del tratto a valle della valvola.

Introduciamo ora una grandezza denominata $E_L C_O$ (Energy Loss Coefficient) e definita come

$$E_L C_O = \frac{EOA \cdot A_2}{(A_2 - EOA)} \quad (2.1.7)$$

Riguardo alla perdita di energia, è importante sottolineare che essa è un elemento che caratterizza la normale della circolazione sanguigna; infatti il ventricolo sinistro è fatto in modo tale che possa generare energia sufficiente a superare queste perdite nella circolazione di un individuo sano ad una velocità tale da garantire il flusso di sangue necessario per il normale metabolismo cellulare. Tuttavia, in condizioni patologiche, come la stenosi valvolare, si vengono a creare ulteriori perdite di energia; per far sì quindi che il ventricolo fornisca il sangue alla stessa velocità, esso deve compiere del lavoro ulteriore per compensare questa perdita di energia. Per fare questo il ventricolo deve aumentare la sua pressione sistolica e/o la sua capacità volumetrica; entrambi i cambiamenti comportano un aumento del lavoro del cuore.

Tornando alla definizione di $E_L C_O$ (equazione 2.1.7), si può innanzitutto notare che questa grandezza è, dal punto di vista dimensionale, un'area; sebbene non corrisponda ad una specifica sezione del getto attraverso l'orifizio stenotico, racchiude nella sua definizione l'aspetto fisico fondamentale della patologia stenotica, ossia il salto di energia transvalvolare. Osserviamo infatti che, tenendo conto della (2.1.7), l'equazione (2.1.6) può essere riscritta nella forma

$$\left(\frac{\Delta p}{\gamma} \right)_{netto} = \frac{Q^2}{2g(E_L C_O)^2} \quad (2.1.8)$$

Osserviamo che le equazioni (2.1.6) e (2.1.7) consentono di stimare il salto di pressione transvalvolare netto ovvero l'Energy Loss Coefficient in funzione di quantità misurabili non invasivamente, per via ecocardiografica.

La stima non invasiva di E_{LCO} può essere utile ai fini di una valutazione emodinamica dei pazienti con stenosi aortica, in quanto riflette in maniera più specifica la quantità di energia del ventricolo sinistro persa durante la fase di sistole a causa dell'ostruzione creata dalla valvola stenotica.

2.2 Il modello non stazionario parziale

L'ipotesi $\partial V/\partial t = 0$, adottata sino a questo punto nella schematizzazione delle stenosi valvolari, si discosta significativamente dalle condizioni reali. L'idea di includere l'effetto dell'inerzia temporale nel modello fluidodinamico della patologia stenotica è peraltro, nell'ambito della letteratura di settore, piuttosto recente (Garcia et al. (2005)⁽¹⁵⁾).

Il modello geometrico a cui ci riferiamo è ancora quello di figura 1.3.2. Consideriamo dunque l'equazione di bilancio dell'energia scritta tra le sezioni 1 e 2, e assumendo si d'ora l'ipotesi di profili di velocità uniformi ($\alpha = \beta = 1$)

$$E_1 - E_2 = \left(\frac{p_1}{\gamma} + h_1 + \frac{V_1^2}{2g} \right) - \left(\frac{p_2}{\gamma} + h_2 + \frac{V_2^2}{2g} \right) = \frac{1}{g} \int_1^2 \frac{\partial V}{\partial t} ds + \Delta E_{1 \rightarrow 2} \quad (2.2.1)$$

Ricordando che $h_1=h_2$ e $V_1=V_2$ si ha immediatamente che il salto di energia tra monte e valle dell'orifizio coincide ancora con il salto di pressione transvalvolare netto, e dunque dalla (2.2.1)

$$\left(\frac{\Delta p}{\gamma} \right)_{netto} = \frac{1}{g} \int_1^2 \frac{\partial V}{\partial t} ds + \Delta E_{1 \rightarrow 2} \quad (2.2.2)$$

La dissipazione di energia tra 1 e 2 ancora una volta equivale la dissipazione di energia tra la vc e 2. Si ha perciò

$$\Delta E_{1 \rightarrow 2} = \Delta E_{vc \rightarrow 2} = \frac{p_{vc} - p_2}{\gamma} + \frac{V_{vc}^2 - V_2^2}{2g} - \frac{1}{g} \int_{vc}^2 \frac{\partial V}{\partial t} ds \quad (2.2.3)$$

Si applichi ora il teorema della quantità di moto proiettato lungo la direzione assiale al volume di controllo di figura 2.1.1. Le forze sono ancora quelle ricavate per il modello quasi stazionario, ma stavolta è non nulla la forza I dovuta all'inerzia temporale. Si ha pertanto

$$(p_{vc} - p_2)A_2 + \rho Q(V_{vc} - V_2) - \rho A_2 \int_{vc}^2 \frac{\partial V}{\partial t} ds = 0 \quad (2.2.4)$$

Dall'equazione (2.2.4) si ha subito, dividendo per γA_2

$$\frac{(p_{vc} - p_2)}{\gamma} - \frac{1}{g} \int_{vc}^2 \frac{\partial V}{\partial t} ds = \frac{V_2}{g} (V_2 - V_{vc}) \quad (2.2.5)$$

che sostituita nella (2.2.3) dà

$$\Delta E_{1 \rightarrow 2} = \Delta E_{vc \rightarrow 2} = \frac{V_{vc}^2 - V_2^2}{2g} + \frac{V_2}{g} (V_2 - V_{vc}) = \frac{(V_{vc} - V_2)^2}{2g} \quad (2.2.6)$$

cioè la stessa espressione già ricavata per il caso quasi stazionario. Sostituend o ora la (2.2.6) nella (2.2.2) si ottiene

$$\left(\frac{\Delta p}{\gamma} \right)_{netto} = \frac{(V_{vc} - V_2)^2}{2g} + \frac{1}{g} \int_1^2 \frac{\partial V}{\partial t} ds \quad (2.2.7)$$

Ricordando il legame tra la portata e velocità media nella sezione, la (2.2.7) si può riscrivere come

$$\left(\frac{\Delta p}{\gamma} \right)_{netto} = \frac{Q^2}{2gEOA^2} \left(1 - \frac{EOA}{A_2} \right)^2 + \frac{1}{g} \int_1^2 \frac{\partial(Q/A)}{\partial t} ds \quad (2.2.8)$$

nella quale l'area che compare sotto il segno di integrale è quella della generica sezione lungo il getto, da 1 a 2. Ammettendo che la geometria del getto si mantenga costante nel tempo, sicché $A = A(s)$ solamente (cioè $\partial A / \partial t = 0$) la (2.2.8) può essere riscritta come

$$\left(\frac{\Delta p}{\gamma} \right)_{netto} = \frac{Q^2}{2gEOA^2} \left(1 - \frac{EOA}{A_2} \right)^2 + \frac{1}{g} \frac{\partial Q}{\partial t} \int_1^2 \frac{1}{A} ds \quad (2.2.9)$$

dove si è potuto portar fuori dal segno di integrale la derivata di Q nel tempo poiché Q è indipendente da s.

Lo svolgimento dell'integrale stesso richiede peraltro di conoscere la geometria del getto (i.e. come è fatto il getto lungo s), cioè da adottare un modello per A(s). Assumiamo qui che il getto sia tronco-conico sia nel tratto in contrazione (da 1 a vc) che nel tratto in espansione (da vc a 2), secondo quanto indicato in figura 2.2.2. Vale cioè

$$A(s) = \pi r^2(s) \quad (2.2.10a)$$

dove

$$r(s) = R - s \cdot \tan \alpha_m \text{ per } s \in [0, L_m] \quad (2.2.10b)$$

$$r(s) = R - (L_m + L_v - s) \cdot \tan \alpha_v \text{ per } s \in [L_m, L_m + L_v]$$

essendo R il raggio del condotto (i.e. $R = \sqrt{A_2 / \pi}$).

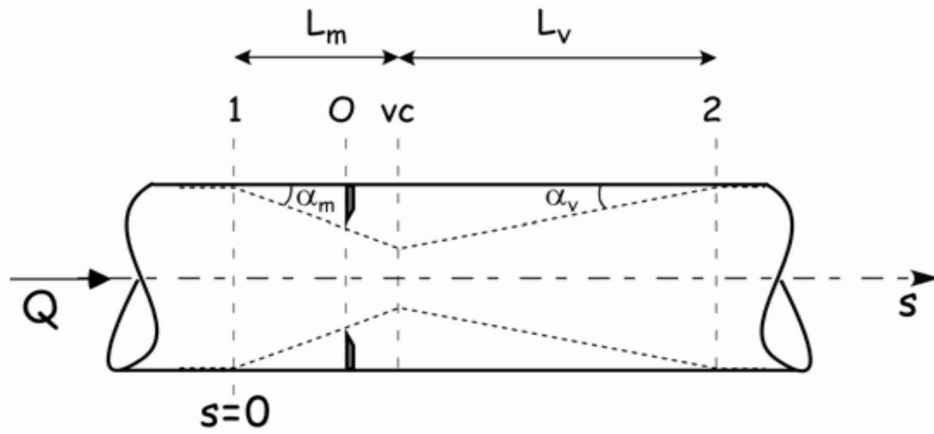


Fig. 2.2.2. Rappresentazione tronco-conica del getto.

Sulla base delle relazioni (2.2.10a,b), l'integrale che compare nella (2.2.9) risulta pari a

$$\int_1^2 \frac{1}{A} ds = \frac{L}{\pi R r_{EOA}} = \frac{L}{\sqrt{EOA \cdot A_2}} \quad (2.2.11)$$

dove $L = L_m + L_v$ è la lunghezza complessiva del getto (lo sviluppo completo è riportato in appendice B).

Sostituendo la (2.2.11) nella (2.2.9) si ottiene quindi

$$\left(\frac{\Delta p}{\gamma} \right)_{netto} = \frac{Q^2}{2gEOA^2} \left(1 - \frac{EOA}{A_2} \right)^2 + \frac{1}{g} \frac{\partial Q}{\partial t} \frac{L}{\sqrt{EOA \cdot A_2}} \quad (2.2.12)$$

A partire da risultati di esperimenti in vitro condotti da Garcia et al (2005)⁽¹⁵⁾, è possibile ricavare per la lunghezza L, che dipende certamente almeno da EOA e A_2 , l'espressione

$$L = 2\pi \sqrt{A_2 - EOA} \quad (2.2.13)$$

che sostituita nella (2.2.12) fornisce l'espressione finale del salto di pressione transvalvolare netto

$$\left(\frac{\Delta p}{\gamma}\right)_{\text{netto}} = \frac{Q^2}{2gEOA^2} \left(1 - \frac{EOA}{A_2}\right)^2 + \frac{1}{g} \frac{\partial Q}{\partial t} \frac{2\pi}{\sqrt{EOA}} \sqrt{1 - \frac{EOA}{A_2}} \quad (2.2.14)$$

Garcia et al (2005)⁽¹⁵⁾ hanno condotto esperimenti in vitro per confermare la validità dell'equazione (2.2.14) quale espressione predittiva di $(\Delta p/\gamma)_{\text{netto}}$. La figura 2.2.3 riporta, in particolare, l'andamento misurato (linee tratteggiate) e l'andamento calcolato (linee continue) di $(\Delta p/\gamma)_{\text{netto}}$ attraverso orifizi circolari rigidi per diversi valori di EOA e dello SV (stroke volume = volume eiettato attraverso l'orifizio ad ogni ciclo cardiaco). Il confronto è certamente più che soddisfacente; peraltro tale risultato è verosimilmente dovuto anche al fatto che la rigidità degli orifizi utilizzati è condizione rispettosa dell'assunzione, operata nel modello teorico, che la geometria del getto sia pressoché indipendente dal tempo.

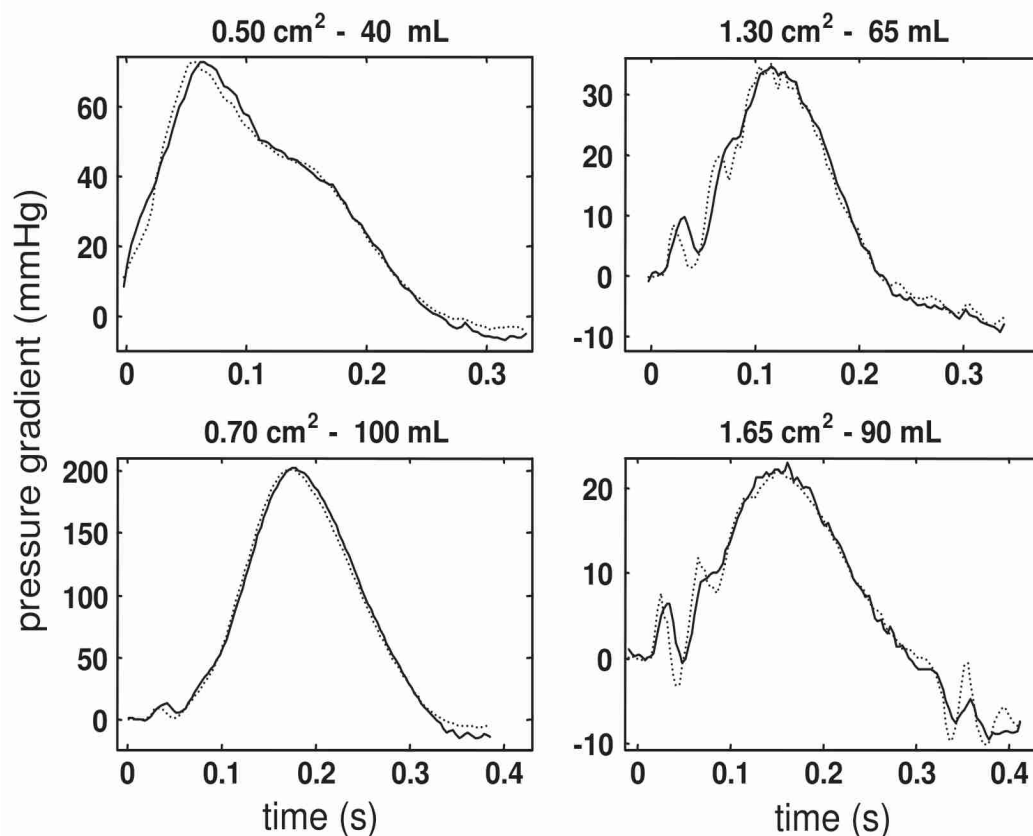


Fig. 2.2.3. Andamento del salto di pressione netto sotto diverse condizioni.

Esaminiamo ora con un certo dettaglio le informazioni che è possibile desumere dalle equazioni (2.2.14). Innanzitutto l'equazione (2.2.14) mostra che, nelle

ipotesi di lavoro qui adottate, il salto di pressione netto attraverso la valvola stenotica è dato dalla somma di un termine dissipativo, uguale a quello ricavato per il caso (quasi) stazionario, e di un termine che dipende dalla variazione temporale del flusso transvalvolare. Nel caso della valvola aortica, l'andamento di Q nel periodo di eiezione è tale da poter distinguere tre diverse fasi (Figura 2.2.4): una prima fase, nella quale la portata cresce ($\partial Q/\partial t > 0$) rapidamente sino a raggiungere il suo valore di picco ($\partial Q/\partial t = 0$); una seconda fase nella quale Q decresce ($\partial Q/\partial t < 0$), ma lentamente; ed una terza fase nella quale Q decresce ($\partial Q/\partial t < 0$) ancora fino ad annullarsi, ma più rapidamente.

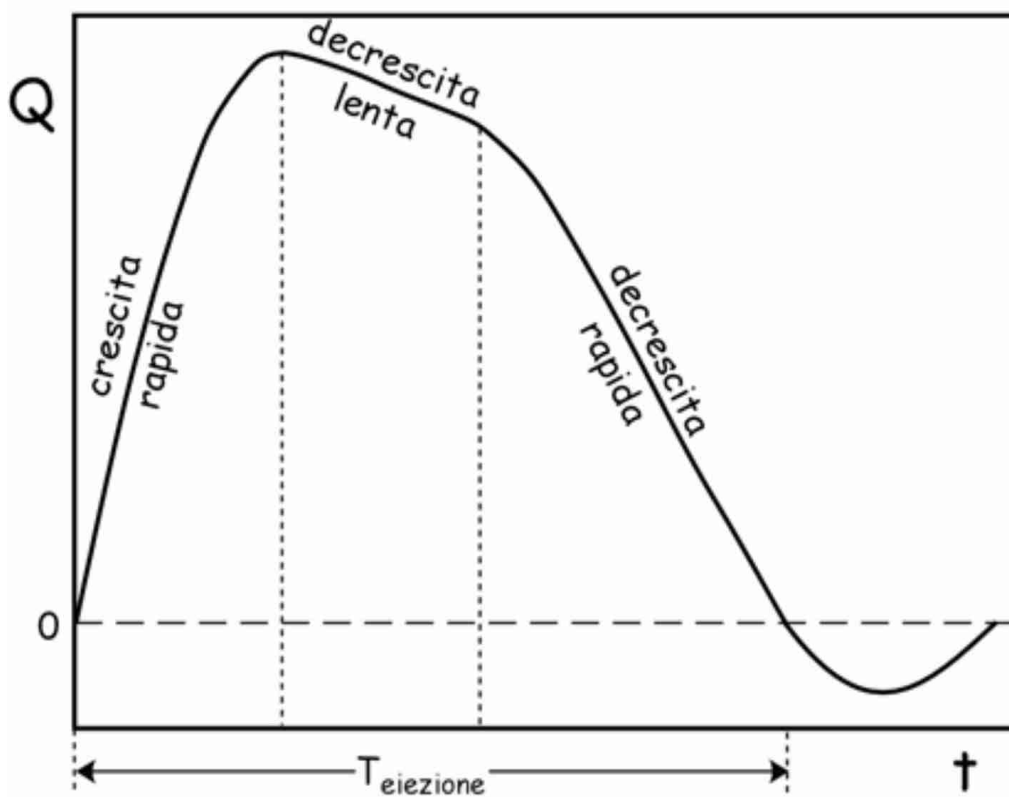


Fig. 2.2.4. Andamento della portata

Nella prima fase, dunque, il termine non stazionario incrementa il salto di pressione netto rispetto a quanto dovuto al solo termine dissipativo; nelle fasi seconda e terza, viceversa, il termine non stazionario decrementa il salto di pressione netto rispetto a quanto dovuto al solo termine dissipativo, dapprima

con peso minore (fase seconda) e successivamente con peso maggiore (fase terza).

Sotto le ipotesi del modello non stazionario parziale, Garcia et al (2006)⁽¹⁶⁾, ha sviluppato un'espressione più accurata per il salto di pressione massimo di quella vista precedentemente nel capitolo 1.4 (equazione (1.4.1)).

A partire infatti dal bilancio di energia tra le sezioni 1 e vc, e applicando inoltre il teorema della quantità di moto lungo la direzione assiale al volume di controllo, che in questo caso risulta essere il volume compreso tra 1 e vc, si ottiene:

$$\left(\frac{\Delta p}{\gamma}\right)_{\max} = \left(\frac{p}{\gamma}\right)_1 - \left(\frac{p}{\gamma}\right)_{vc} = \frac{1}{2g}(V_{vc}^2 - V_1^2) + \frac{1}{g} \int_1^{vc} \frac{\partial V}{\partial t} ds \quad (2.2.15)$$

Ricordando anche qui il legame tra la portata e velocità media nella sezione, la (2.2.15) si può riscrivere come

$$\left(\frac{\Delta p}{\gamma}\right)_{\max} = \frac{Q^2}{2g} \left(\frac{1}{EOA^2} - \frac{1}{A_2^2} \right) + \frac{1}{g} \int_1^{vc} \frac{\partial(Q/A)}{\partial t} ds \quad (2.2.16)$$

nella quale l'area che compare sotto il segno di integrale è quella della generica sezione lungo il getto, da 1 a vc. Sempre ammettendo che la geometria del getto si mantenga costante nel tempo, sicché $A = A(s)$ solamente (cioè $\partial A/\partial t = 0$) la (2.2.16) può essere riscritta come

$$\left(\frac{\Delta p}{\gamma}\right)_{\max} = \frac{Q^2}{2g} \left(\frac{1}{EOA^2} - \frac{1}{A_2^2} \right) + \frac{1}{g} \frac{\partial Q}{\partial t} \int_1^{vc} \frac{1}{A} ds \quad (2.2.17)$$

Anche in questo caso per risolvere l'integrale facciamo riferimento alla figura 2.2.2, e si ottiene dunque:

$$\left(\frac{\Delta p}{\gamma}\right)_{\max} = \frac{Q^2}{2g} \left(\frac{1}{EOA^2} - \frac{1}{A_2^2} \right) + \frac{1}{g} \frac{\partial Q}{\partial t} \frac{L_m}{\sqrt{EOA \cdot A_2}} \quad (2.2.18)$$

Anche qui, grazie ai risultati sperimentali condotti in vitro da Garcia et al. (2006)⁽¹⁶⁾ è possibile ricavare la lunghezza L_m che risulta pari a

$$L_m = 2\pi \left(\sqrt{A_2} - \sqrt{EOA} \right) \quad (2.2.19)$$

che sostituita nella (2.2.18) da il salto di pressione massimo

$$\left(\frac{\Delta p}{\gamma}\right)_{\max} = \frac{Q^2}{2g} \left(\frac{1}{EOA^2} - \frac{1}{A_2^2} \right) + \frac{2\pi}{g} \frac{\partial Q}{\partial t} \left(\frac{1}{\sqrt{EOA}} - \frac{1}{\sqrt{A_2}} \right) \quad (2.2.20)$$

Come è possibile notare dalla figura 2.2.5, c'è una buona concordanza tra il $(\Delta p/\gamma)_{\max}$ misurato (linee continue) e il $(\Delta p/\gamma)_{\max}$ calcolato (linee tratteggiate).

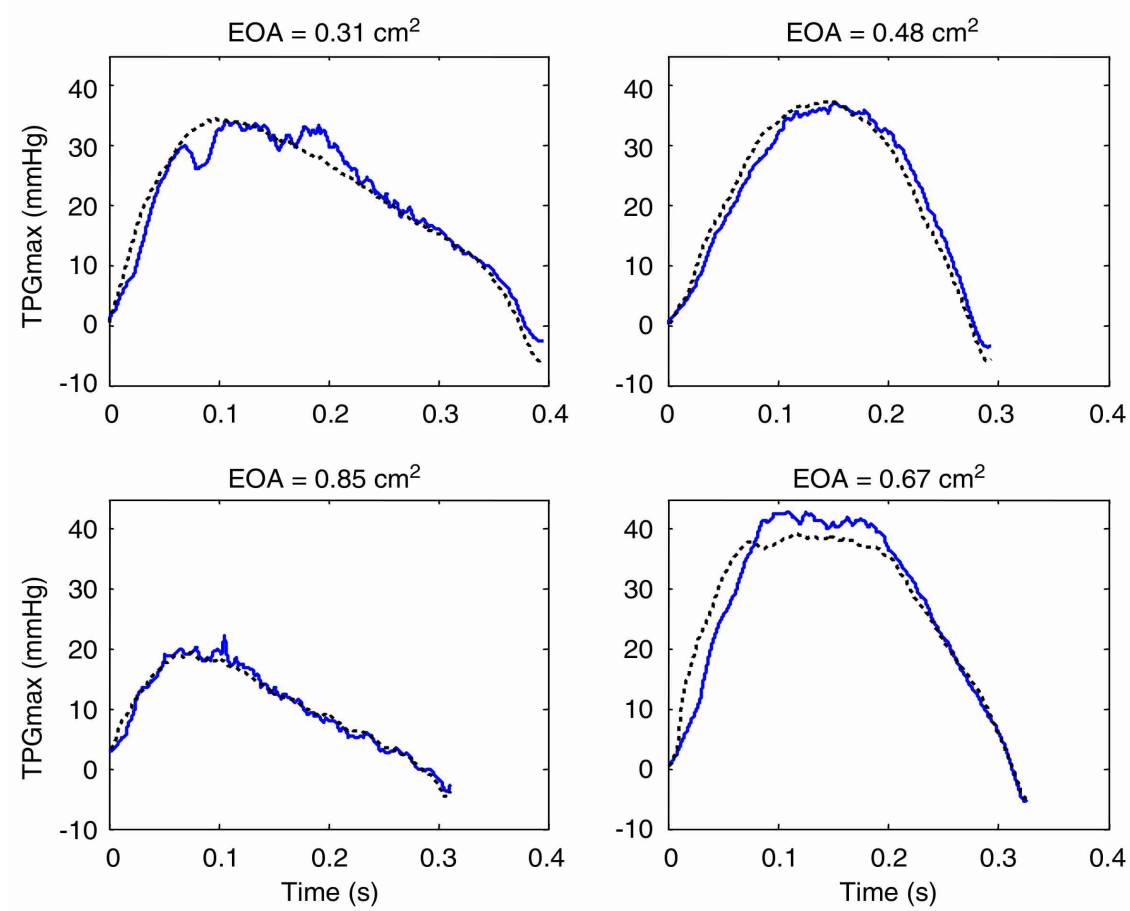


Fig. 2.2.5. Andamento di $(\Delta p/\gamma)_{\max}$ per differenti valori di EOA.⁽¹⁶⁾

2.3 Dinamica della valvola aortica

La valvola aortica⁽¹⁷⁾ è composta da tre cuspidi semilunari, dette anche lembi, contenute all'interno di un manicotto di tessuto connettivo, che si aprono e si chiudono all'inizio e alla fine della sistole eiettiva ventricolare (figura 2.3.1).

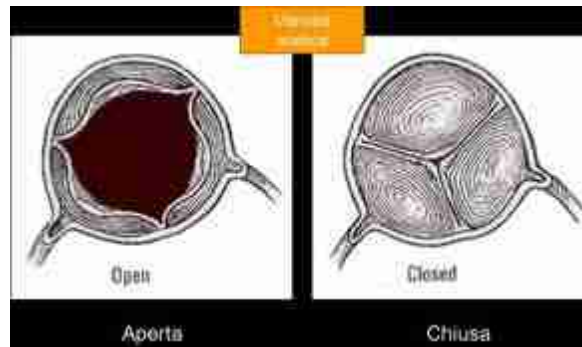


Fig. 2.3.1: Valvola Aortica

L'unione dei tre lembi forma un anello che separa l'aorta dal ventricolo sinistro, al di sopra del quale vi è una struttura chiamata seno aortico, costituita dai tre rigonfiamenti della radice aortica.

La valvola aortica è una valvola unidirezionale: quando il ventricolo sinistro si contrae, permette il fluire del sangue solo dal ventricolo all'aorta e non viceversa. Quando il cuore si rilassa (tra le diverse contrazioni), la valvola aortica si chiude, facendo sì che il sangue non possa refluire nel ventricolo sinistro.

Vediamo nel dettaglio il comportamento valvolare durante le fasi del ciclo cardiaco: all'inizio della fase di eiezione (quando la pressione ventricolare raggiunge il valore della pressione aortica) la valvola aortica si apre, e il volume di sangue contenuto nel ventricolo sinistro diminuisce, passando nell'aorta. La pressione ventricolare inizialmente continua ad aumentare, fino a raggiungere un valore massimo (circa 120 mm_{Hg}), e poi diminuisce; il ventricolo risulta pressoché scarico in termini di contenuto di sangue. Inizia quindi la fase di

diastole: la valvola aortica si chiude, e si ha una prima fase di rilassamento isovolumetrico del ventricolo, in cui la pressione ventricolare raggiunge valori prossimi allo zero e il volume ventricolare rimane costante (fisiologicamente, pari a pochi ml). Successivamente la valvola mitrale si apre: inizia quindi la fase della diastole in cui il sangue passa dall'atrio sinistro al ventricolo sinistro; il volume di sangue ventricolare quindi cresce, accompagnato da una modesta crescita della pressione. A ventricolo sinistro completamente riempito, la valvola mitrale si chiude quando la pressione in ventricolo eguaglia quella nell'atrio. Ricomincia a questo punto il ciclo cardiaco successivo.

La valvola aortica quindi si apre all'inizio della fase di eiezione della sistole, e si chiude all'inizio della fase di diastole, quando il ventricolo si rilassa e si riempie con il sangue proveniente dall'atrio.

La chiusura della valvola è favorita dal realizzarsi di un piccolo reflusso di sangue (figura 2.3.2): si stima che il reflusso, che produce il cosiddetto volume di chiusura, sia minore del 5% del flusso totale che entra nell'aorta.

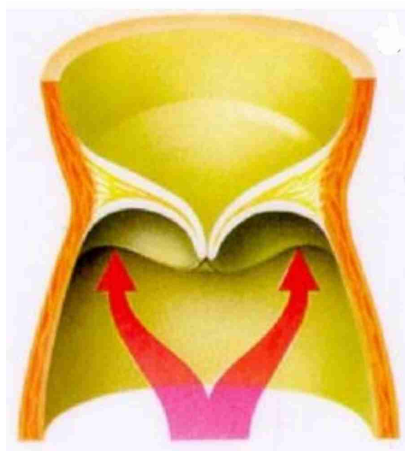


Fig. 2.3.2: Reflusso di sangue in una valvola aortica sana

Inoltre durante la fase di reflusso si sviluppano dei vortici in tutti e tre i seni, dietro i lembi della valvola: anche questo favorisce una chiusura efficiente e veloce della valvola stessa (figura 2.3.3).

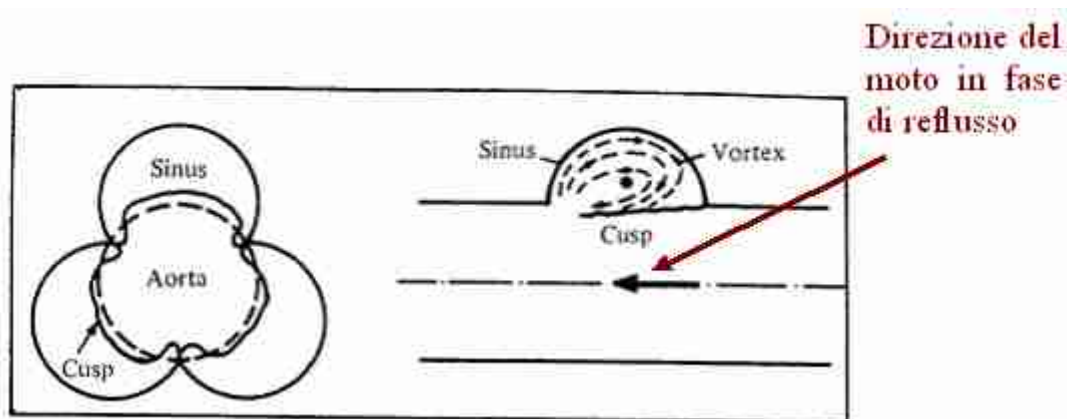


Fig. 2.3.3: Rappresentazione della valvola aortica e di Seni di Valsalva, con indicazione dei vortici che si formano nella fase di eiezione (Van Steenhoven e Van Dagen, 1969⁽¹⁸⁾).

La stima dell'area dell'orifizio della valvola aortica e la descrizione del suo comportamento sono importanti per una corretta valutazione dello stato di salute nei soggetti affetti da patologia valvolare: durante il ciclo cardiaco infatti, la valvola aortica varia di dimensione e di forma. È importante quindi avere un'accurata descrizione del comportamento di tale valvola (sia in soggetti sani che in soggetti affetti da stenosi) ai fini di una diagnosi corretta. Molti studi sulla valvola aortica descrivono il suo comportamento utilizzando dei modelli a flusso pulsatile, sia in vivo che in vitro. Ad esempio, nel lavoro di Kelley et al. (1960)⁽¹⁹⁾, allo scopo di comprendere in maniera approfondita il comportamento della valvola aortica, sia in condizioni sane che patologiche, sono stati studiati per 18 mesi cuori (sia sani che patologici) espianati e inseriti in un modello sperimentale sotto condizioni di flusso pulsatile; sotto queste condizioni, in contemporanea, veniva registrata e fotografata la dinamica della valvola aortica. Dal lavoro risulta che la corrente di fluido sistolica apre i lembi della valvola, ottenendo un orifizio triangolare; nella fase di diastole i lembi vengono immediatamente chiusi dal flusso di sangue retrogrado. Lo studio ha confermato che l'orifizio della valvola aortica può restringersi notevolmente, senza provocare sintomi di scompenso cardiaco considerevoli, grazie alla capacità del cuore di compensare adeguatamente; inoltre, la presenza di stenosi provoca tre alterazioni considerevoli della valvola: la fusione delle commissure,

l'ispessimento dei lembi e un restringimento dei margini dei lembi valvolari. Qualche anno più tardi, Stein et al. (1971)⁽²⁰⁾, hanno studiato il comportamento della valvola aortica sia in vivo, tramite immagini radiografiche dell'aorta, che in vitro, utilizzando valvole aortiche porcine posizionate in un modello che riproduceva il tratto di eiezione dal ventricolo sinistro sotto condizioni di flusso pulsatile; lo studio in particolare si concentrava sui cambiamenti di forma e dimensione dell'orifizio valvolare, a seconda del carico imposto. I risultati del lavoro hanno dimostrato che la valvola aortica ha la capacità di cambiare la dimensione dell'orifizio valvolare per permettere il passaggio di un flusso di sangue maggiore.

Recentemente il comportamento dinamico della valvola aortica è stato studiato, in vivo, tramite esperimenti basati sull'induzione elettromagnetica o sulla stereofotogrammetria. Si riporta di seguito uno studio di Higashidate et al.⁽²¹⁾ (1995), il cui scopo era quello di calcolare l'area della valvola aortica durante il ciclo cardiaco; per questo lavoro sono stati utilizzati come soggetti dei cani ed un sistema di misura dell'area basato appunto sull'induzione elettromagnetica. Il sistema di misura dell'area valvolare prevedeva il posizionamento chirurgico di un filo di metallo attorno ai bordi liberi dei lembi della valvola; successivamente veniva applicato un campo magnetico al di fuori del corpo, che attraversando il circuito formato dal filo metallico induceva la formazione di un segnale elettrico, proporzionale alla proiezione dell'area valvolare⁽²⁸⁾. Questo sistema permetteva il monitoraggio dell'area racchiusa tra il bordo dei lembi della valvola aortica e la parete cardiaca senza comportare alcun vincolo nei movimenti della valvola.

Vediamo di seguito alcuni dei risultati ottenuti dagli autori. Si riporta in figura 2.3.4 una registrazione presa da un esperimento su un cane, che rappresenta le tipiche relazioni tra la pressione aortica e la pressione del ventricolo sinistro, la GOA (Geometric Orifice Area) e il flusso di sangue aortico.

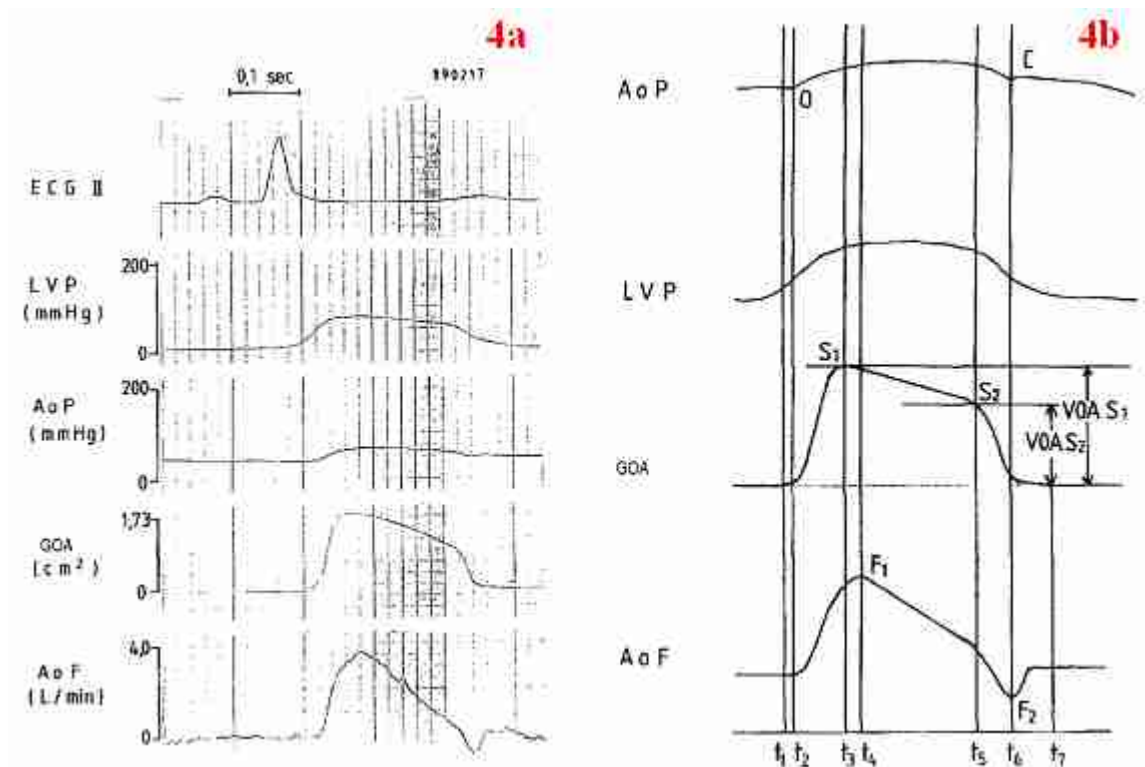


Fig.2.3.4 (4a): Registrazione originale che mostra la relazione tra la

Durante tutto l'esperimento il cuore è stato mantenuto ad un ritmo regolare, il flusso aortico e la pressione ventricolare sono stati mantenuti in condizioni simili a quelle fisiologiche. Dalla figura 4b si può osservare che la valvola aortica risulta già aperta (circa l'8% del suo massimo) prima che la pressione aortica cominci a crescere (tra gli istanti t_1 e t_2); la valvola dunque comincia ad aprirsi senza un rilevabile flusso anterogrado e in assenza di un'elevata pressione aortica; emerge quindi un potenziale intrinseco della valvola ad aprirsi. Successivamente si ha la rapida apertura della valvola simultaneamente con la comparsa del flusso aortico, che coincide di fatto con l'istante in cui la pressione del ventricolo sinistro supera la pressione aortica. La valvola rimane aperta circa $36,2 \pm 8,9$ msec; subito dopo aver raggiunto il valore di apertura massima, inizia a chiudersi: inizialmente lentamente (tra gli istanti t_3 e t_5) e poi velocemente (tra gli istanti t_5 e t_6). Nella figura 2.3.5 vengono mostrate in dettaglio le varie fasi di apertura e chiusura della valvola aortica descritte sopra.

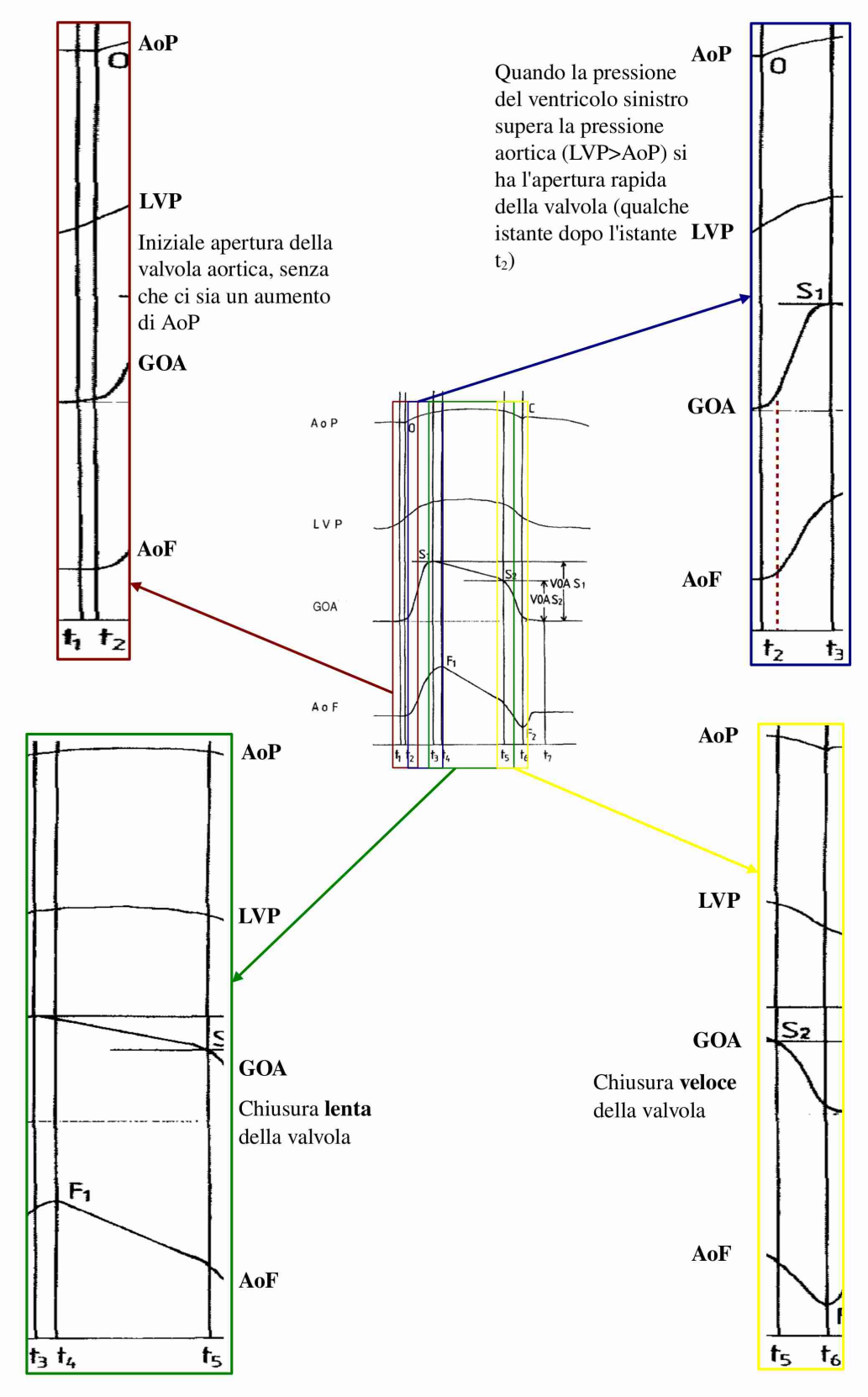


Fig. 2.3.5: Relazioni tra i dati emodinamici e GOA

Vengono riportati in tabella 2.3.1 i valori calcolati delle velocità nelle diverse fasi di apertura e chiusura della valvola, con riferimento all'esperimento di figura 2.3.4.

	Apertura	Chiusura Lenta	Chiusura Veloce
Velocità Valvola Sana	34,2 cm ² /sec	4,1 cm ² /sec	28,3 cm ² /sec

Tabella 2.3.1

Il problema della procedura che abbiamo descritto fino ad ora, è che sono visibili solo due cuspidi su tre e quindi le informazioni che si ottengono sui cambiamenti dell'area contengono, verosimilmente, delle imprecisioni.

Uno studio recente di Handke et al.⁽²²⁾ (2003) sfrutta un sistema di acquisizione dei movimenti della valvola aortica meno invasivo rispetto a quello dello studio precedente: esso utilizza infatti l'ecocardiografia a tre dimensioni⁽²⁷⁾; grazie alla minore invasività di questa tecnologia lo studio di Handke et al., è stato fatto sull'uomo. In questo lavoro gli autori hanno studiato tre categorie di pazienti: il primo gruppo con valvola aortica sana e buona funzionalità del ventricolo sinistro (Gruppo NL), il secondo gruppo con valvola aortica sana e funzionalità del ventricolo sinistro ridotta (Gruppo CMP), e il terzo gruppo con stenosi aortica e buona funzionalità del ventricolo sinistro (Gruppo AS). I dati e le informazioni ricavati, trovano un buon accordo con i dati rilevati dal lavoro descritto precedentemente.

Ciò che risulta innanzitutto da questo studio è che durante la fase di sistole, l'orifizio aortico non cambia solo in dimensione ma anche nella forma; infatti questa può presentarsi stellata, circolare, triangolare o con una forma intermedia tra queste tre varianti (figura 2.3.6).

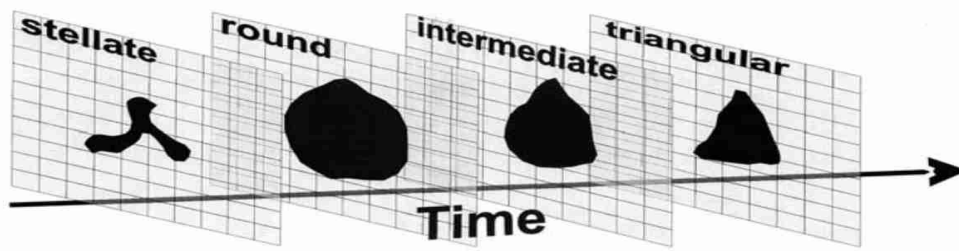


Fig.2.3.6: Tipiche forme dell'orifizio aortico durante il movimento sistolico. I disegni sono basati su dati registrati⁽²²⁾.

Si può inoltre osservare (figura 2.3.7) che il movimento di apertura e di chiusura della valvola aortica sana può essere suddiviso in tre fasi, come abbiamo visto prima: (1) rapida apertura con raggiungimento rapido del massimo valore dell'area valvolare; (2) chiusura lenta della valvola durante le prime fasi della sistole; (3) chiusura rapida della valvola a fine sistole.

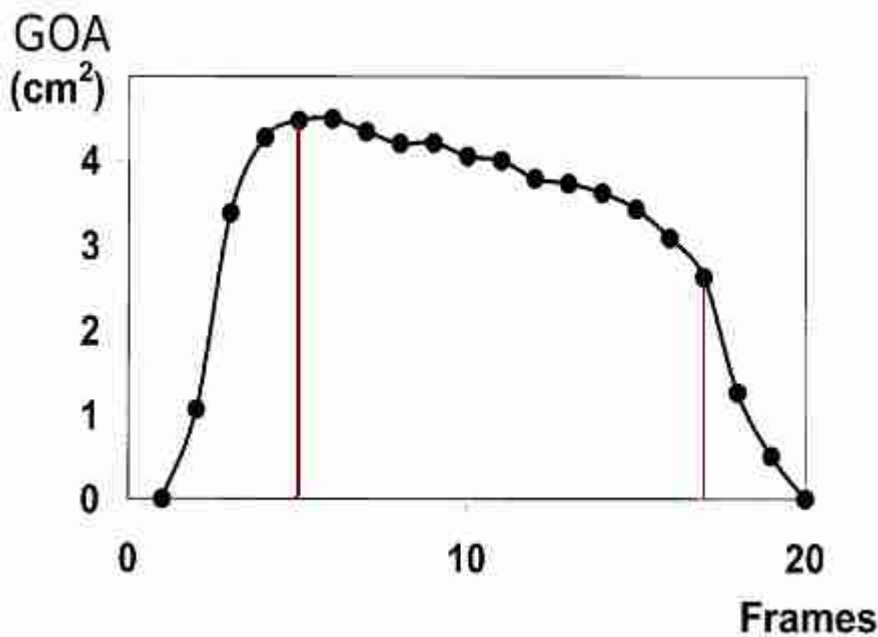


Fig. 2.3.7: Cambiamenti dinamici d'area in una valvola aortica sana; si distinguono le tre fasi del movimento di chiusura e di apertura della valvola aortica⁽²²⁾.

Gli autori sottolineano inoltre il fatto che l'aumento o la diminuzione dell'area dell'orifizio, apparentemente, avviene indipendentemente dall'aumento o la diminuzione del flusso transvalvolare di sangue (fatto che si era già potuto osservare nello studio citato precedentemente di Higashidate et al.): infatti nello studio hanno mostrato che (1) l'apertura della valvola inizia anche prima

dell'inizio del flusso di sangue dovuto all'espansione della valvola aortica; (2) la massima apertura viene raggiunta prima del raggiungimento del massimo valore del flusso; (3) la chiusura (lenta) della valvola inizia mentre il flusso sta ancora aumentando; (4) la chiusura rapida della valvola inizia alla fine del flusso anterogrado attraverso la valvola aortica.

In presenza però di stenosi aortica, gli autori hanno osservato che l'iniziale movimento di apertura è più lento; la massima apertura della valvola viene raggiunta più tardi nella fase di sistole rispetto ad una valvola sana e nel movimento di chiusura della valvola, molte volte non è possibile distinguere chiaramente tra la fase lenta e la fase veloce (figura 2.3.8).

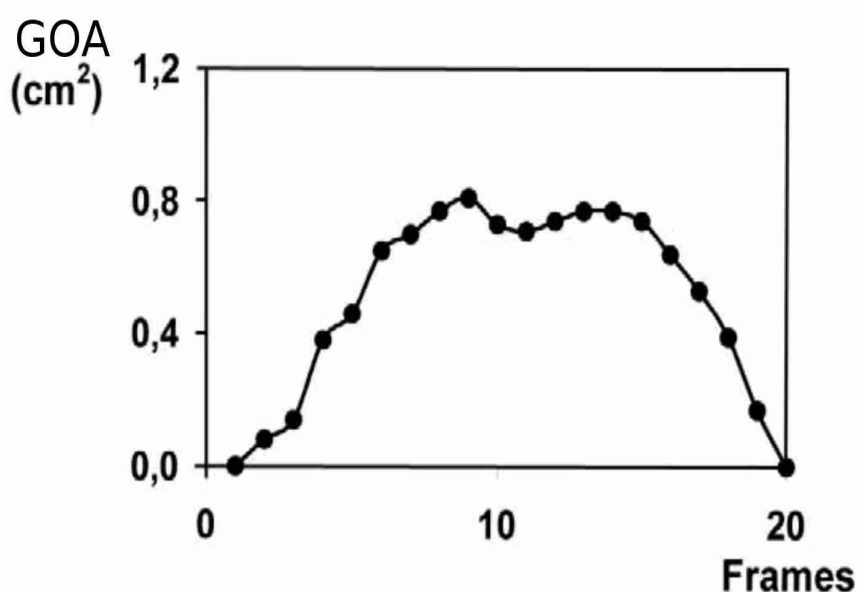


Fig. 2.3.8: Cambiamenti dinamici d'area in una valvola aortica stenotica; non è possibile distinguere accuratamente le tre fasi del movimento di chiusura e apertura della valvola⁽²²⁾.

Handke et al. riportano che l'istante di massima apertura sembra essere un indice rappresentativo della rigidità della valvola; infatti con l'aumento dell'immobilità delle cuspidi e quindi con l'aumento del grado di severità della stenosi, la valvola richiede un tempo più lungo per l'apertura e sollecitazioni maggiori per aprirsi. Nonostante però il ritardo con cui avviene l'apertura massima, viene comunque raggiunta in quasi tutti i pazienti affetti da stenosi aortica durante la prima metà della fase di sistole.

Si riporta di seguito una tabella riassuntiva (tabella 2.3.2) delle velocità nelle differenti fasi del movimento della valvola aortica, in presenza o meno di stenosi.

	Apertura	Chiusura lenta	Chiusura veloce
Gruppo NL	$42 \pm 23 \text{ cm}^2/\text{s}$	$8 \pm 5,2 \text{ cm}^2/\text{s}$	$50 \pm 23 \text{ cm}^2/\text{s}$
Gruppo CMP	$28 \pm 9 \text{ cm}^2/\text{s}$	$5,3 \pm 2 \text{ cm}^2/\text{s}$	$29 \pm 8 \text{ cm}^2/\text{s}$
Gruppo AS	$5 \pm 2 \text{ cm}^2/\text{s}$	$2,8 \pm 1,1 \text{ cm}^2/\text{s}$	$2,8 \pm 1,1 \text{ cm}^2/\text{s}$

Tabella 2.3.2.

Si può dedurre che, nella fase di apertura, più piccolo è l'orifizio, minore è la velocità di apertura della valvola; ad esempio, nell'articolo si riporta che con un'area di apertura maggiore di 2 cm^2 , la velocità media di apertura risulta $40 \pm 20 \text{ cm}^2/\text{s}$, mentre in presenza di stenosi aortiche con un'area minore di 1 cm^2 , la velocità media risulta solo di $5 \pm 2 \text{ cm}^2/\text{s}$.

Inoltre, nel caso di stenosi aortica non viene distinta la fase di chiusura lenta e di chiusura veloce e quindi presentano entrambe la stessa velocità.

In figura 2.3.9 viene rappresentato l'andamento dell'area della valvola aortica nei tre differenti gruppi di pazienti.

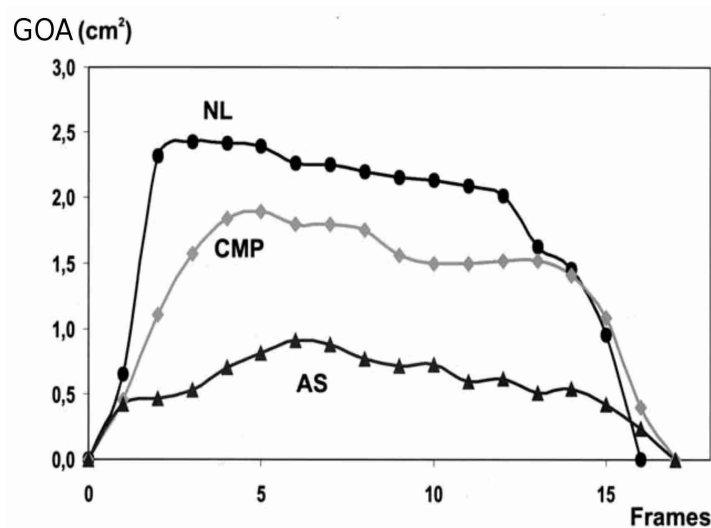


Fig. 2.3.9: Andamento dell'area della valvola aortica nei tre gruppi di studio (NL, CMP, AS)⁽²²⁾.

Vi è una notevole differenza, nei tre casi, del valore dell'area, soprattutto in fase di apertura della valvola, in particolare tra il caso di paziente sano (Gruppo NL) e paziente affetto da stenosi aortica (Gruppo AS) dove la pendenza è molto diversa nei due casi; bisogna però osservare invece che nella primissima fase di apertura i tre gruppi hanno invece un andamento dell'area della valvola che si sovrappone. La fase di chiusura risulta poi, abbastanza simile in tutti e tre i casi. Si è visto quindi che in presenza di stenosi aortica la dimensione dell'orifizio valvolare diminuisce bruscamente. L'area della valvola aortica (GOA) infatti si riduce ad un quarto circa della sua normale misura, e ovviamente ciò influenza l'intera emodinamica; dato che in un adulto sano GOA è di circa 3-4 cm², gli autori affermano che una stenosi aortica può considerarsi significativa quando quest'area è minore di 1 cm². È interessante anche notare, da un confronto qualitativo tra la curva NL e la curva AS, che nei pazienti stenotici la fase di chiusura della valvola è caratterizzata da oscillazioni della Geometric Orifice Area. Tale circostanza potrebbe essere collegata a sfarfallii dei lembi valvolari calcificati.

Come abbiamo già visto precedentemente nel Capitolo 1, oltre alla GOA vi è un altro indice che riflette il comportamento della valvola aortica in presenza o meno di stenosi, cioè l'Effective Orifice Area (EOA).

Lo studio di Beauchesne et al. (2003)⁽²⁴⁾ osserva che EOA varia in funzione del flusso transvalvolare; infatti EOA ha un comportamento dinamico durante il periodo di eiezione, e il profilo di apertura è differente a seconda che la valvola sia sana o stenotica. Vediamo appunto il confronto tra queste due diverse condizioni: in figura 2.3.10 è rappresentato l'andamento durante il periodo di eiezione di EOA sia in pazienti sani che affetti da stenosi aortica. In particolare, in figura 2.3.10, il rapporto $EOA(t)/EOA_{max}$ (dove $EOA(t)$ è il valore istantaneo dell'effective orifice area e EOA_{max} è il suo massimo) è rappresentato in funzione di t/T_{ejec} (dove t è il generico istante e T_{ejec} è il periodo di eiezione).

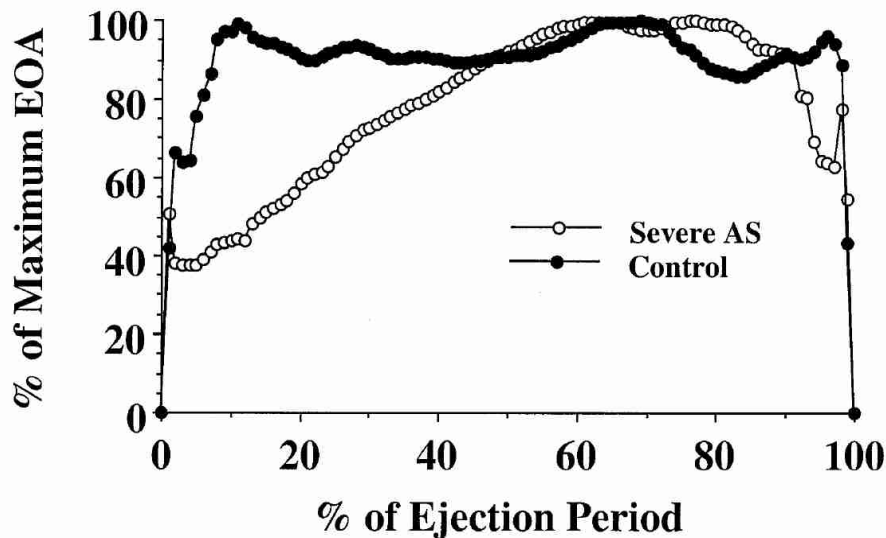


Fig. 2.3.10: Andamento nel tempo di EOA, in pazienti sani (Control) e in pazienti con stenosi aortica (Severe AS)⁽²⁴⁾.

Dalla figura 2.3.10 si può osservare che in assenza di stenosi aortica si manifesta un rapido aumento di $EOA(t)$, che raggiunge velocemente il suo valore massimo; segue poi una fase di plateau nel quale l'effective orifice area mantiene un valore pressoché costante benché con qualche oscillazione, e la fase finale in cui $EOA(t)$ decresce rapidamente alla fine dell'eiezione. L'andamento del valore di $EOA(t)$ in pazienti con stenosi aortica severa è invece notevolmente differente, soprattutto nel profilo di apertura. La diversa dinamica valvolare comporta un ritardo nel raggiungimento del valore massimo dell'effective orifice area e una diminuzione della durata della fase di plateau. Gli autori, in merito, sottolineano che la differenza tra i profili di eiezione dell'effective orifice area dipende dal fatto che la velocità nel tratto di eiezione dal ventricolo e la velocità misurata nell'effective orifice area mostrano comportamento diverso rispettivamente in assenza ed in presenza di stenosi valvolare, e che tali velocità dipendono dalla severità della stenosi stessa. Lo studio riporta infatti che il valore massimo sia di V_1 che di V_{EOA} viene raggiunto, in presenza di stenosi aortica, in ritardo rispetto a quanto accade in

soggetti sani. Di conseguenza, sulla base di quanto deducibile dall'equazione 1.4.4 del capitolo 1, è giustificato il ritardo nel raggiungimento del valore massimo di EOA.

È possibile fare un confronto numerico, dei due casi distinti, schematizzando la figura 2.3.10. Si riporta in figura 2.3.11 il risultato della schematizzazione.

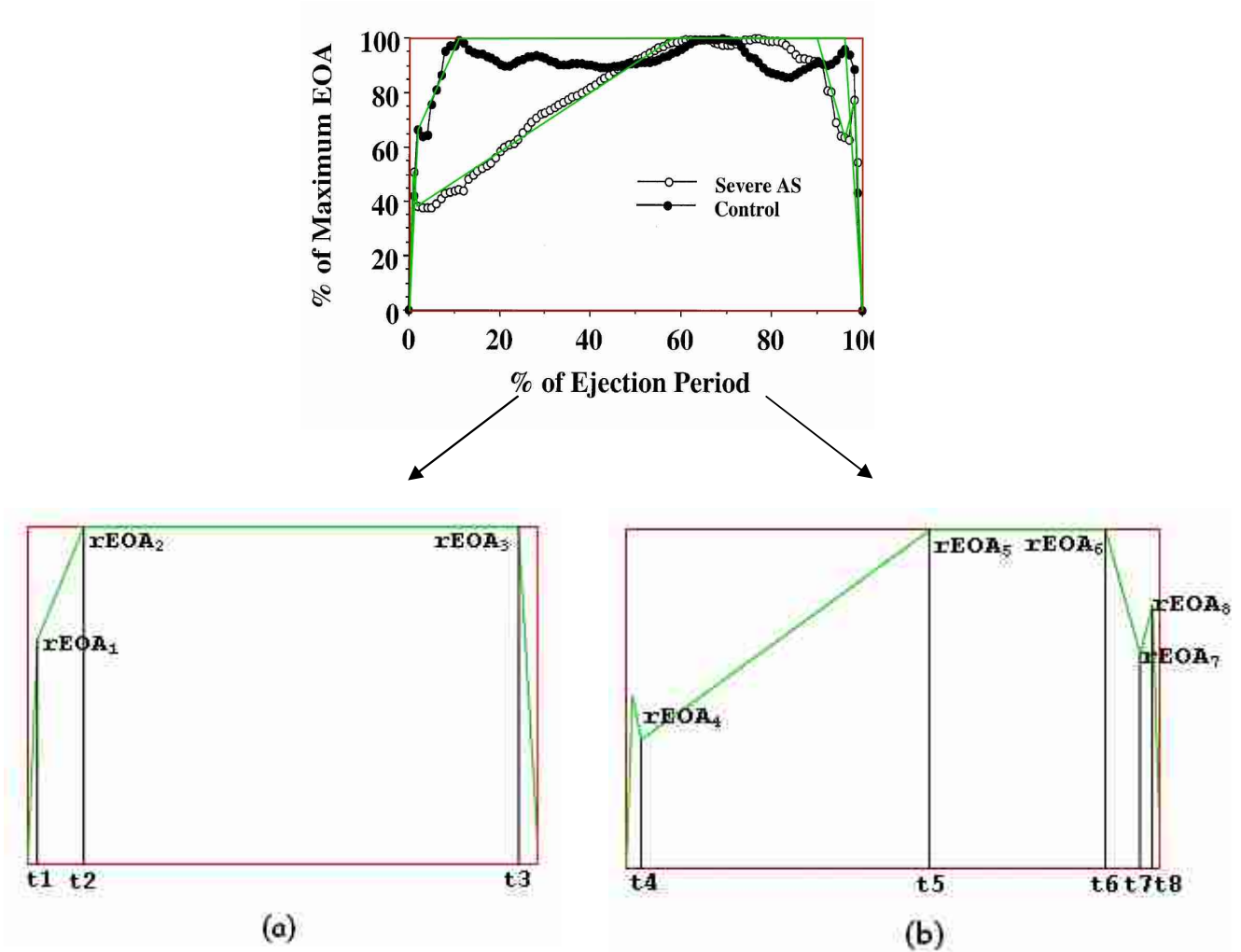


Fig. 2.3.11: Rappresentazione schematica dell'andamento di EOA; nel pannello (a) si ha l'andamento di EOA per pazienti sani, mentre nel pannello (b), l'andamento di EOA per pazienti affetti da stenosi aortica.

Ricordando che, in figura 2.3.10 le coordinate sono date rispettivamente dal rapporto

$$r_{EOA} = \frac{EOA(t)}{EOA_{\max}} \cdot 100 \quad (2.3.1)$$

e dal tempo adimensionale

$$t = \frac{t}{T_{ejec}} \cdot 100 \quad (2.3.2)$$

nel caso di pazienti sani, in fase di apertura della valvola, si ricava, per la velocità adimensionale:

$$V_{EOA1} = \frac{r_{EOA1}}{t_1} = 34,0397 \quad V_{EOA2} = \frac{r_{EOA2} - r_{EOA1}}{t_2 - t_1} = 3,7094$$

mentre in caso di chiusura della valvola si ha:

$$V_{EOA3} = \frac{r_{EOA2}}{100 - t_3} = 25,5291$$

Nel caso invece di pazienti con stenosi aortica severa si ricava, in fase di apertura della valvola:

$$V_{EOA5} = \frac{r_{EOA5} - r_{EOA4}}{t_5 - t_4} = 1,0912$$

mentre in fase di chiusura si ha:

$$V_{EOA6} = \frac{r_{EOA7} - r_{EOA6}}{t_7 - t_6} = 5,9052 \quad V_{EOA7} = \frac{r_{EOA8}}{100 - t_8} = 47,2510$$

È interessante notare che le velocità, soprattutto durante l'apertura della valvola differiscono notevolmente nei due casi; in fase di chiusura invece il comportamento della valvola è più simile; la media tra V_{EOA6} e V_{EOA7} dà infatti 26.5781, che è circa lo stesso valore di V_{EOA3} .

A conclusione del presente paragrafo si ritiene utile riportare alcune informazioni circa il legame tra EOA e GOA. Come abbiamo già visto in precedenza, GOA rappresenta l'area geometrica dell'orifizio mentre EOA è l'area della minima sezione trasversale del getto; le due grandezze sono tra loro legate dalla relazione che definisce il coefficiente di contrazione (C_c):

$$C_c = \frac{EOA}{GOA} \quad (2.3.3)$$

In termini generali, si può affermare che $C_c = 0,6 \div 1$. Lo specifico valore però dipende da numerosi fattori, in particolare dalle caratteristiche geometriche

dell'orifizio, dal numero di Reynolds della corrente e dal carattere di stazionarietà o meno della corrente. Tipicamente, l'entità di C_C , che può essere anche variabile nel tempo, richiede pertanto la realizzazione di idonee prove sperimentali.

Un recente lavoro di Garcia et al (2004)⁽²³⁾, suggerisce la seguente metodologia per ricavare un'espressione teorica di C_C .

Si può notare infatti che a valle della sezione di vena contratta si presentano, in adiacenza al getto, delle regioni di turbolenza, che inducono una perdita di energia E_L . È possibile dimostrare che E_L , provocata dalla presenza di un restringimento e dunque dalla stenosi, può essere espressa come funzione di EOA, della portata Q e dell'area A_2 del condotto a valle dell'orifizio. Nell'applicazione alla valvola aortica, l'area A_2 , corrisponde all'area trasversale misurata a livello della giunzione sinotubulare. Lavorando sotto condizioni stazionarie ed applicando l'equazione di bilancio dell'energia e il teorema della quantità di moto si ottiene:

$$E_L = \frac{1}{2} \rho Q^2 \left(\frac{1}{EOA} - \frac{1}{A_2} \right)^2 \quad (2.3.4)$$

dove ρ è la densità del fluido. Nel 1953, Idelchik^{(25),(26)} dimostrò che la perdita di energia associata ad un orifizio piano, localizzato in un tubo rettilineo, poteva essere scritta come funzione di GOA secondo l'espressione:

$$E_L = \frac{1}{2} \rho Q^2 \frac{1}{GOA^2} \left(1 + \frac{\sqrt{2}}{2} \sqrt{1 - \frac{GOA}{A_1}} - \frac{GOA}{A_2} \right)^2 \quad (2.3.5)$$

dove A_1 e A_2 sono rispettivamente le aree trasversali del condotto a monte e a valle dell'orifizio. Combinando le equazioni (2.3.4) e (2.3.5) si ottiene dunque una relazione tra EOA e GOA (in condizioni di stenosi e per un orifizio piano):

$$EOA = GOA \left(1 + \frac{\sqrt{2}}{2} \sqrt{1 - \frac{GOA}{A_1}} \right)^{-1} \quad (2.3.6)$$

Ricordando la (2.3.3) si ha dunque per il coefficiente di contrazione

$$C_c = \left[1 + \frac{\sqrt{2}}{2} \sqrt{1 - \frac{GOA}{A_1}} \right]^{-1} \quad (2.3.7)$$

che mette in evidenza come, nelle ipotesi di lavoro di Idelchik, C_c sia funzione del rapporto GOA/A_1 .

L'equazione (2.3.6) può essere utilizzata per calcolare il valore di EOA(t) per pazienti NL e AS rispettivamente, a partire dalle misure di GOA di figura 2.3.9.

La figura 2.3.12 riporta i risultati di tale calcolo per il caso, in particolare, di $A_1 = 3 \text{ cm}^2$.

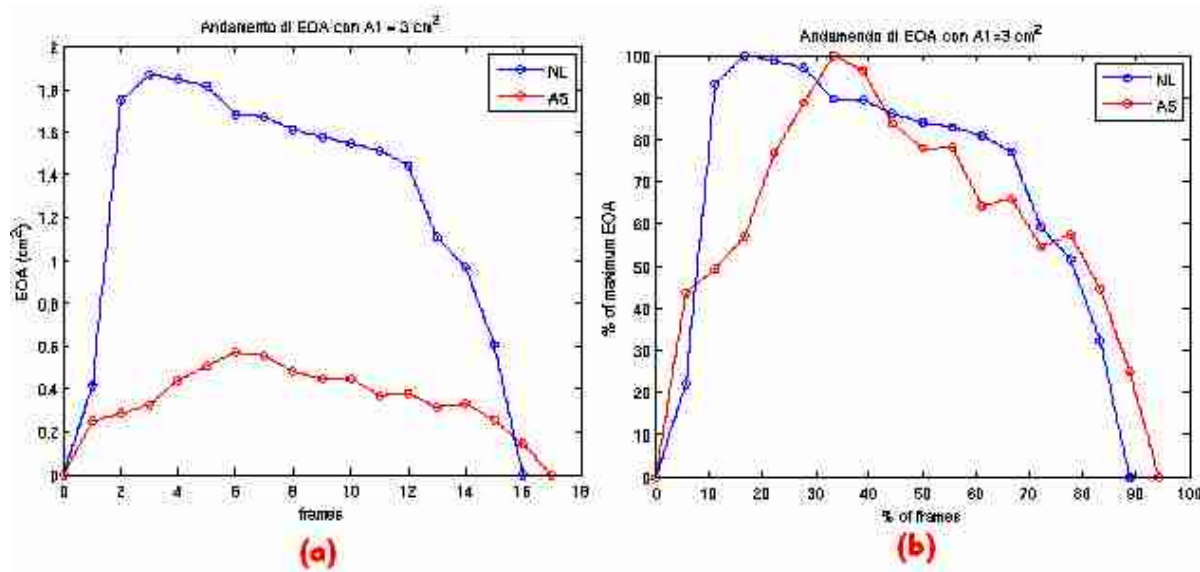


Fig. 2.3.12: (a) Andamento di EOA calcolato utilizzando l'equazione (2.3.6); (b) Andamento di EOA calcolato con l'equazione (2.3.6) normalizzato rispetto al suo valore massimo.

Anche i risultati ottenuti rielaborando le misure di figura 2.3.9 mostrano un ritardo nel raggiungimento di EOA massimo in presenza di stenosi. A differenza dei dati di Beauchesne et al, però non si riconosce la fase di plateau.

In conclusione, risulta evidente guardando i grafici delle figure 2.3.9 e 2.3.10 che, sia l'effective orifice area (EOA) che la geometric orifice area (GOA) si comportano in maniera differente nelle diverse fasi del ciclo cardiaco, in particolare durante il periodo di eiezione, a seconda del grado di severità della

stenosi aortica. Inoltre, il comportamento mostrato da EOA riflette quello mostrato da GOA.

È dunque possibile integrare le informazioni ottenute da indagini focalizzate su l'una o l'altra grandezza allo scopo di descrivere la dinamica della valvola aortica.

2.4 Il modello non stazionario completo

Viste le considerazioni fatte nel paragrafo 2.3, riguardo al carattere di non stazionarietà dell'area dell'orifizio e dunque della geometria del getto attraverso l'orifizio stesso, è opportuno considerare un aggiornamento del modello non stazionario parziale per la valutazione di $(\Delta p/\gamma)_{\text{netto}}$ tenendo conto della predetta non stazionarietà.

Si riscriva allora l'equazione (2.2.8)

$$\left(\frac{\Delta p}{\gamma}\right)_{\text{netto}} = \frac{Q^2}{2gEOA^2} \left(1 - \frac{EOA}{A_2}\right)^2 + \frac{1}{g} \int_1^2 \frac{\partial(Q/A)}{\partial t} ds \quad (2.2.8)$$

che viene ora sviluppata considerando $Q=Q(t)$ e $A=A(s,t)$. Se ne ottiene, pertanto,

$$\left(\frac{\Delta p}{\gamma}\right)_{\text{netto}} = \frac{Q^2}{2gEOA^2} \left(1 - \frac{EOA}{A_2}\right)^2 + \frac{1}{g} \frac{\partial Q}{\partial t} \int_1^2 \frac{1}{A} ds - \frac{Q^2}{g} \int_1^2 \frac{1}{A^2} \frac{\partial A}{\partial t} ds \quad (2.4.1)$$

La geometria del getto (i.e. $A(s,t)$) è ancora assunta tronco-conica sia da 1 a vc che da vc a 2. Di conseguenza, il primo integrale nella (2.4.1) assume la medesima espressione già ricavata in precedenza. Lo sviluppo del secondo integrale nell'equazione precedente, riportato per esteso in Appendice C, risulta

$$\int_1^2 \frac{1}{A^2} \frac{\partial A}{\partial t} ds = \frac{1}{\sqrt{EOA \cdot A_2}} \left[\frac{L}{2 \cdot EOA} \frac{\partial EOA}{\partial t} + \left(\sqrt{\frac{A_2}{EOA}} - 1 \right) \frac{\partial L}{\partial t} \right] \quad (2.4.2)$$

che sostituito, unitamente all'equazione (2.2.11), nella (2.4.1), fornisce l'espressione

$$\left(\frac{\Delta p}{\gamma}\right)_{\text{netto}} = \frac{Q^2}{2gEOA^2} \left(1 - \frac{EOA}{A_2}\right)^2 + \frac{\partial Q}{g \partial t} \frac{L}{\sqrt{EOA \cdot A_2} g} - \frac{1}{\sqrt{EOA \cdot A_2}} \frac{L}{EOA} \left[\frac{\partial EOA}{\partial t} + \left(\sqrt{\frac{A_2}{EOA}} - 1 \right) \frac{\partial L}{\partial t} \right] \quad (2.4.3)$$

L'equazione (2.4.3) mette in evidenza che: i) la dipendenza di $(\Delta p/\gamma)_{\text{netto}}$ dalla non stazionarietà del getto è legata sia alla variabilità temporale della EOA che alla variabilità temporale della lunghezza del getto. In particolare, nella (2.4.3):

ii) compare un termine aggiuntivo, funzione della velocità di variazione di EOA e di L; iii) il termine dissipativo e il termine dipendente da $\partial Q/\partial t$ risentono anch'essi della variabilità temporale di EOA e di L.

Adottando poi, per la lunghezza L del getto, l'espressione (2.2.13), la (2.4.3) assume la forma

$$\left(\frac{\Delta p}{\gamma}\right)_{netto} = \underbrace{\frac{Q^2}{2gEOA^2}\left(1-\frac{EOA}{A_2}\right)^2}_{\text{dissipativo}} + \underbrace{\frac{1}{g}\frac{\partial Q}{\partial t}\frac{2\pi}{\sqrt{EOA}}\sqrt{1-\frac{EOA}{A_2}}}_{\text{inerzia flusso}} \underbrace{\frac{Q}{g}\frac{\pi}{EOA^{1.5}}\frac{1-\sqrt{EOA/A_2}}{\sqrt{1-EOA/A_2}}\frac{\partial EOA}{\partial t}}_{\text{inerzia getto}} \quad (2.4.4)$$

rappresentativa di quello che d'ora in avanti chiameremo “modello non stazionario completo”

Vediamo ora alcune considerazioni che è possibile ricavare da questa equazione. Allo scopo, si tenga anche presente che, per un'assegnata Q(t), l'equazione (2.2.14) (modello non stazionario parziale) è applicata assumendo per l'EOA il valor medio. Pertanto:

- termine dissipativo: sempre positivo. Nella fase di apertura della valvola, sino a quando il valore istantaneo di EOA non supera il valore medio, il termine calcolato con la (2.4.4) risulta certamente maggiore del corrispettivo valutato con la (2.2.14); idem in fase di chiusura, a partire dall'istante in cui EOA(t) diventa minore del valore medio. Ovviamente si verifica il viceversa negli istanti in cui $EOA(t) > EOA_{mean}$.
- termine di inerzia del flusso: positivo nella fase di crescita di Q, negativo nella fase di decrescita di Q. Nella fase di apertura della valvola, sino a quando il valore istantaneo di EOA non supera il valor medio, il termine calcolato con la (2.4.4) risulta certamente maggiore del corrispettivo valutato con la (2.2.14). Negli istanti in cui $EOA(t) > EOA_{mean}$ il termine calcolato con la (2.4.4) è minore (ovvero maggiore) del corrispettivo valutato con la (2.2.14) quando Q è in fase di crescita (ovvero di decrescita).

- termine di inerzia del getto: in fase di apertura è negativo, viceversa in fase di chiusura.
- termine di inerzia complessivo (flusso+getto): tenendo conto delle considerazioni di cui ai punti ii) e iii), si può osservare che l'inerzia del getto tende a "compensare" l'inerzia del flusso.

La validazione del modello espresso dalla (2.4.4), è stata fatta utilizzando dati sperimentali di letteratura⁽²⁹⁾ inerenti a prove su valvola meccanica a doppio emidisco (St. Jude Medical mechanical heart valve Hemodynamic Plus (HP) 19 mm), delle quali sono noti gli andamenti temporali di $Q(t)$ e di $(\Delta p/\gamma)_{\text{netto}}(t)$, il valore del diametro $D_2=3.5$ cm, ed assumendo l'andamento temporale di $EOA(t)$, non misurato negli esperimenti, un comportamento realistico (sulla base delle considerazioni di cui al precedente capitolo). I dati utilizzati ed i risultati del confronto sono riportati in figura 2.4.1. Si può notare che il modello non stazionario parziale, applicato assumendo un valore costante di $EOA = 1.47$ cm² (cioè pari al prodotto da $GOA \cdot C_C$ dove $GOA=\pi \cdot 1.9^2/4$ e C_C assunto pari a 0.5), non è in grado di riprodurre le oscillazioni iniziali del salto di pressione transvalvolare netto né il corrispondente valore di picco. Il modello non stazionario completo, viceversa, si dimostra in grado di catturare, nella sostanza, i predetti aspetti, pur utilizzando un andamento di $EOA(t)$ ipotizzato e dalla forma particolarmente semplice e schematica.

Si osserva da ultimo che il modello non stazionario completo sarà adottato nel seguito per l'aggiornamento di un modello teorico di letteratura (Garcia et al. (2006)⁽⁶⁾), volto alla riproduzione delle onde di flusso e di pressione attraverso una valvola aortica (eventualmente stenotica), ponendo opportunamente conto della meccanica cardiaca (attraverso una relazione pressione-volume ventricolare) e della dinamica del circolo sistemico (mediante un modello di simulazione della pressione arteriosa).



Bileaflet mechanical heart valve St. Jude Medical Hemodynamic Plus (HP)

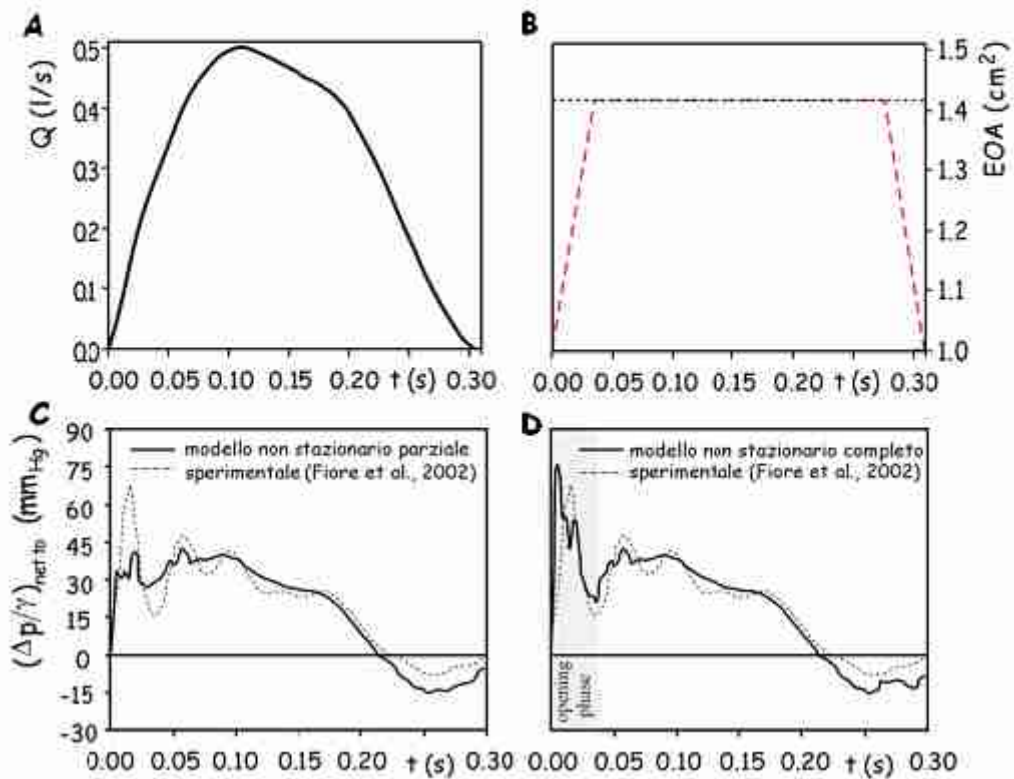


Fig. 2.4.1. Rappresentazione grafica dei risultati ottenuti da dati sperimentali di letteratura⁽²⁹⁾, utilizzando l'andamento di EOA riportato nel pannello B, sia nel modello non stazionario parziale (pannello C) che nel modello non stazionario completo (pannello D).

Capitolo 3

Modellazione del comportamento ventricolare e vascolare nel sistema cardiocircolatorio.

3.1 La relazione pressione – volume nel ventricolo sinistro

Gli eventi emodinamici che avvengono durante il ciclo cardiaco possono essere descritti tracciando, istante per istante, la pressione del ventricolo sinistro in funzione del volume contenuto nel ventricolo, nei cosiddetti cicli pressione-volume; in un intervallo di tempo costante tra i diversi battiti, questo ciclo si ripete ad ogni contrazione cardiaca. Facendo riferimento alla figura 3.1.1A, si osserva che:

- il punto A segna l'inizio della sistole (ovvero punto di fine diastole); il ventricolo sinistro contiene il volume telediastolico V_{LV}^{td} fisiologicamente dell'ordine dei 110-120 mL, ad una pressione di qualche mm_{Hg}. A partire da A si realizza la fase di contrazione isovolumetrica (tratto A-B, nel quale le valvole cardiache sono tutte chiuse) del ventricolo sinistro: il volume ventricolare rimane costante, mentre la pressione ventricolare cresce rapidamente sino a raggiungere il valore della pressione aortica. Detta condizione si realizza nel punto B, che corrisponde pertanto all'istante di apertura della valvola aortica.
- a partire dal punto B, comincia la fase di eiezione (tratto B-C): il volume ventricolare di conseguenza diminuisce, mentre la pressione ventricolare dapprima continua ad aumentare, seppure più lentamente, raggiungendo un valore massimo dell'ordine di 120 mm_{Hg}, e successivamente comincia a diminuire.

- nel punto C il ventricolo si è svuotato di un volume pari alla gittata cardiaca: si ha cioè un volume ventricolare pari al volume telesistolico V_{LV}^{ts} . Il punto C segna anche l'inizio della diastole (o fine sistole). La prima fase (tratto C-D) corrisponde al rilassamento isovolumetrico: la pressione del ventricolo sinistro cade rapidamente verso valori prossimi allo zero, ed il volume ventricolare rimane costante, pari a V_{LV}^{ts} .
- a partire dal punto D, in corrispondenza del quale si ha l'apertura della valvola mitrale, si realizza la fase diastolica nella quale il sangue passa dall'atrio sinistro al ventricolo sinistro (tratto D-A): il volume ventricolare cresce da V_{LV}^{ts} a V_{LV}^{td} , con una sola modesta crescita della pressione ventricolare. Si conclude a questo punto il ciclo, ovvero ha inizio il ciclo successivo.

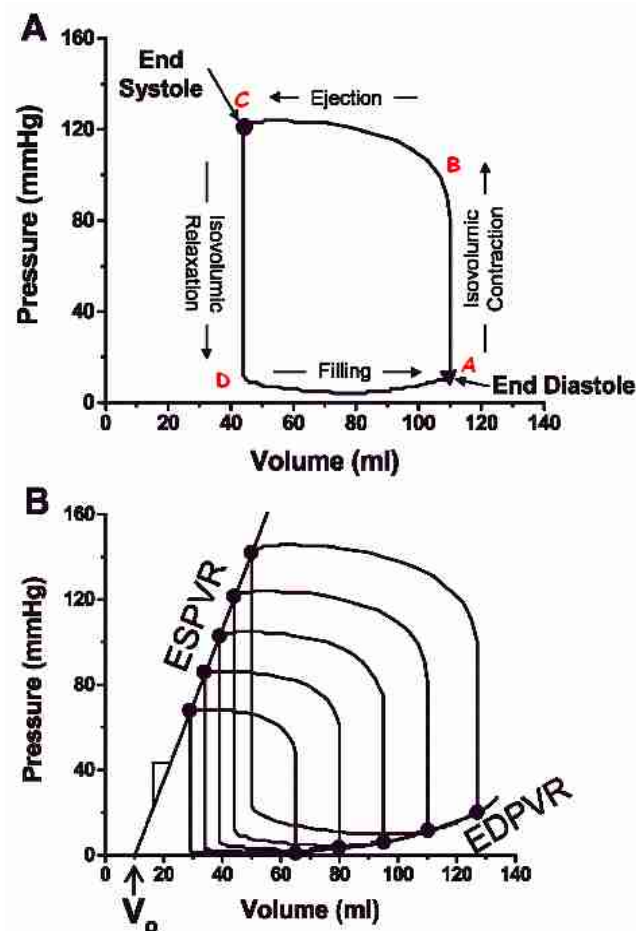


Fig. 3.1.1. Andamento del ciclo Pressione – Volume⁽³⁰⁾ nel ventricolo sinistro.

Se le condizioni di carico del cuore vengono modificate farmacologicamente (i.e. attraverso la somministrazione di fenilefrina, farmaco utilizzato per incrementare il valore della pressione sanguigna) o meccanicamente (i.e. per occlusione della vena cava), mentre la contrattilità del miocardio rimane invariata, si ottengono una serie di cicli PV, in cui i punti di fine sistole (C) e di fine diastole (A) delineano due margini distinti: la curva EDPVR (end-diastolic pressure-volume relationships) e la curva ESPVR (end-systolic pressure-volume relationship) (figura 3.1.1B).

La curva EDPVR, costruita connettendo i punti di fine diastole di ogni ciclo PV non è lineare, e mette in evidenza le proprietà fisiche del ventricolo sinistro quando le fibre cardiache sono in stato di quiete. La curva ESPVR invece, costruita connettendo i punti di fine sistole di ogni ciclo, può essere, almeno in prima approssimazione, assunta lineare; essa caratterizza le proprietà del ventricolo sinistro, quando il miocardio è in uno stato di massima attivazione, per un determinato stato contrattile (detto anche stato inotropo, con ciò indicando la capacità del muscolo cardiaco di mantenere un'adeguata funzione meccanica o di pompa).

Un parametro importante, che si può ricavare a partire dal ciclo pressione – volume è lo “Stroke Work” (SW), cioè il lavoro fatto dal ventricolo durante ogni singolo battito. Lo SW è rappresentato infatti dall'area racchiusa nel ciclo PV:

$$SW = \int P_{LV} dV \quad (3.1.1)$$

Si dimostra (Bermejo et al. 2003⁽³¹⁾) che lo SW è un parametro che può effettivamente essere utile per definire il quadro clinico di un paziente affetto da stenosi aortica: esso infatti, aumenta significativamente al diminuire di EOA , cioè all'aumentare del grado di severità della stenosi. Nello studio fatto Bermejo et al., si sottolinea inoltre che, per il ventricolo sinistro, il valore dello SW rimane stabile intorno al valore di 1J quando $EOA > 1\text{cm}^2$, ad indicare che la stenosi aortica non influenza, di fatto la capacità di pompa del ventricolo sinistro quando è lieve o moderata; quando invece si è in presenza di una

stenosi severa ($EOA < 1 \text{ cm}^2$), una piccola diminuzione di EOA comporta un drastico aumento dello SW del ventricolo sinistro.

Dato che la linea ESPVR è considerata pressoché lineare, essa può essere caratterizzata dalla sua pendenza che viene chiamata massima elastanza (E_{\max} , figura 3.1.2). L'intercetta tra questa retta e l'asse delle ascisse (volume) è indicata con V_0 , ed è in qualche modo il minimo volume di scarico. Peraltro, V_0 può anche risultare negativo, ed infatti esso non ha alcun significato fisico o fisiologico, ma deve essere considerato come un parametro virtuale.

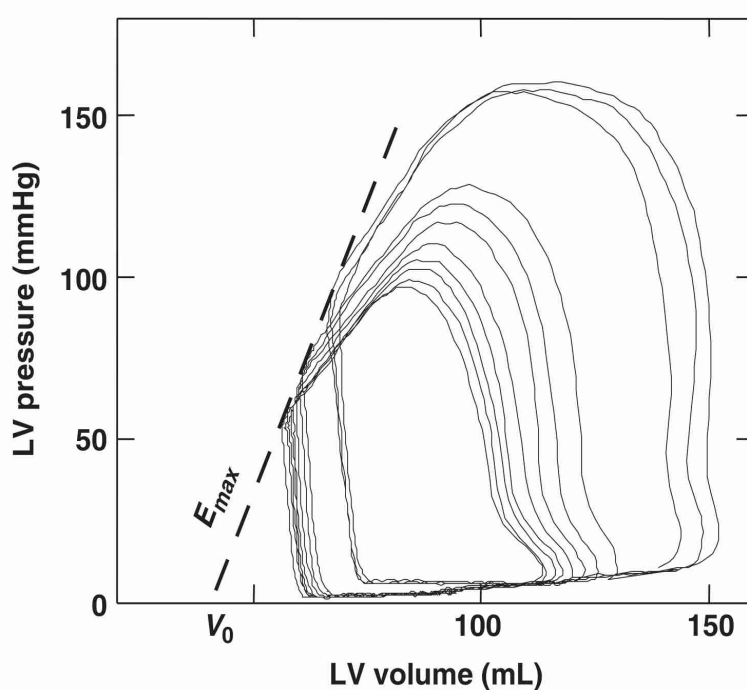


Fig. 3.1.2: Serie di cicli PV ottenuti per diverse condizioni di carico del cuore; E_{\max} : massima elastanza, V_0 : volume di scarico⁽⁶⁾.

La linea ESPVR inoltre, in condizioni fisiologiche standard (cioè senza alcun intervento farmacologico o meccanico), risponde ai cambiamenti della contrattilità del miocardio (dovuti ad esempio alla presenza di patologie quali l'ipertensione cardiaca, al fine di mantenere invariata la gittata sistolica), andando a variare la sua pendenza, E_{\max} ; in particolare, se il miocardio è sottoposto ad interventi inotropici positivi, cioè che aumentano la contrattilità, E_{\max} aumenta, provocando anche dei piccoli cambiamenti in V_0 , mentre se gli interventi inotropici sono negativi, E_{\max} diminuisce (figura 3.1.3).

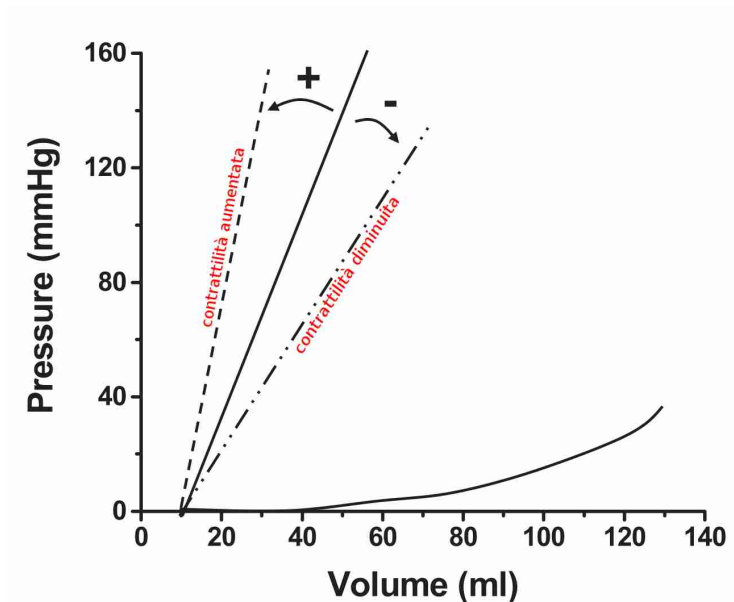


Fig. 3.1.3. Spostamento della pendenza di ESPVR⁽³⁰⁾.

Le proprietà del ciclo PV appena esposte sono dette anche proprietà sistoliche; le proprietà diastoliche riguardano invece la linea EDPVR. Essa, come abbiamo visto sopra, è non lineare: questa proprietà è dovuta alla presenza di 4 differenti tipi di strutture fibrose nel ventricolo sinistro che però esplicano la loro funzione e si tendono non in contemporanea, ma per valori differenti di pressione e volume; essa riflette dunque le proprietà fisiche, in particolare, le caratteristiche strutturali del ventricolo e della matrice extracellulare. Uno spostamento di questa linea, può essere dunque indice di un cambiamento delle caratteristiche fisiche del miocardio (i.e., fibrosi, ischemia, edema), di un rimodellamento fisiologico (i.e., con la crescita) o di un rimodellamento patologico (i.e. dovuto all'aumento dello spessore del ventricolo sinistro per l'ipertrofia e all'allargamento della camera durante un arresto cardiaco). In presenza di stenosi aortica, in particolare, il ciclo PV si modifica: l'ostruzione generata da questa richiede alte pressioni ventricolari per raggiungere un dato volume telediastolico (i punti B e C si spostano verso l'alto, diventando B' e C', figura 3.1.4), e il lavoro cardiaco risulta aumentato (SW).

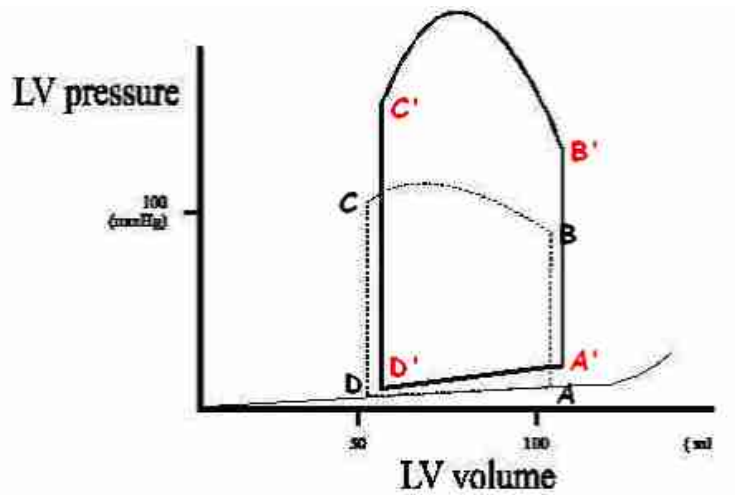


Fig. 3.1.4. Ciclo PV in presenza di stenosi aortica.

Il cuore realizza l'aumento di lavoro attraverso l'ipertrofia concentrica, cioè con un aumento della massa muscolare del ventricolo sinistro; ecco quindi che la curva EDPVR risulta spostata verso l'alto (figura 3.1.4, punti D' e A', e figura 3.1.5A). L'aumento della massa muscolare del ventricolo, provoca infatti un aumento della rigidità della camera, definita come la variazione di pressione per una data variazione di volume nel ventricolo sinistro dP_{LV}/dV (figura 3.1.5B), causando quindi l'innalzamento della linea D-A.

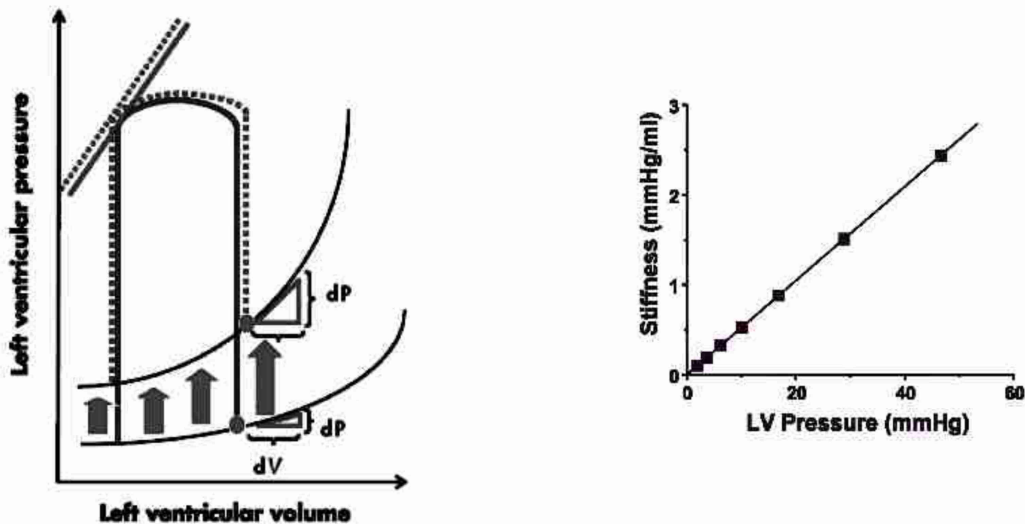


Fig. 3.1.5. A: ciclo pressione-volume in presenza di disfunzioni diastoliche; B: andamento della rigidità in funzione della pressione LV ⁽³⁰⁾.

Sempre a partire dal ciclo PV è possibile definire un ulteriore parametro: l'elastanza. Nel 1970, Suga et al. (1973)⁽³²⁾ hanno definito l'elastanza tempo-variante del ventricolo sinistro come il rapporto tra la pressione del ventricolo sinistro (P_{LV}) e la differenza tra il volume contenuto nel ventricolo (V) e V_0 :

$$E(t) = \frac{P_{LV}(t)}{V(t) - V_0} \quad (3.1.2)$$

L'elastanza $E(t)$ risulta essere, in generale, paziente-specifica: infatti essa è un modo semplice per caratterizzare il carico alteriale del cuore da misure di pressione e volume del ventricolo sinistro, specifiche appunto per ogni singolo soggetto⁽⁶⁷⁾. Tuttavia, come è stato successivamente mostrato da Senzaky et al. (1996)⁽³³⁾, è interessante osservare che se si normalizza l'elastanza $E(t)$ rispetto alla sua massima ampiezza E_{max} e all'intervallo di tempo necessario per raggiungere l'ampiezza massima, la forma d'onda normalizzata risulta pressoché uguale sia per soggetti sani che per soggetti patologici, indipendentemente dalla patologia del cuore, dalla contrattilità del ventricolo sinistro e dalle condizioni di carico.

La figura 3.1.5 riporta l'elastanza del ventricolo sinistro normalizzata (E_N), in funzione del tempo normalizzato⁽³³⁾.

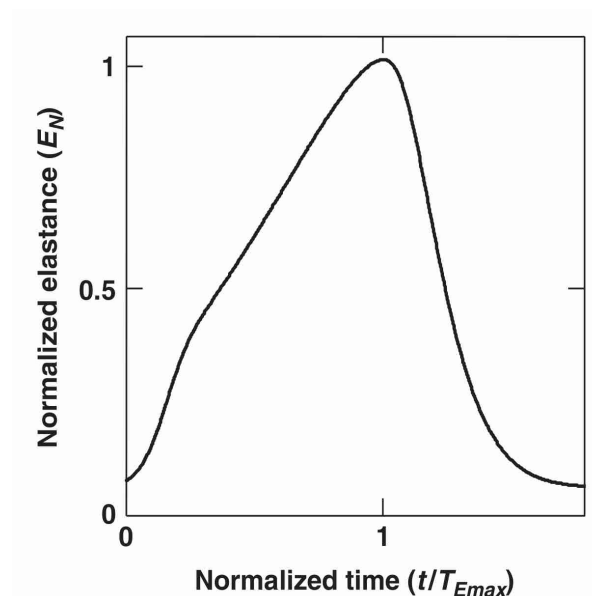


Fig. 3.1.5. Andamento elastanza normalizzata E_N ⁽⁶⁾.

Grazie a queste particolari proprietà di E_N , la pressione istantanea $P_{LV}(t)$ del ventricolo sinistro può essere messa in relazione con il volume istantaneo del ventricolo sinistro tramite tre soli parametri indipendenti, cioè E_{\max} , $T_{E_{\max}}$ e V_0 , secondo la seguente espressione:

$$E_{\max} E_N(t/T_{E_{\max}}) = \frac{P_{LV}(t)}{V(t) - V_0} \quad (3.1.3)$$

Fissati i parametri, è dunque possibile conoscere l'andamento nel tempo della pressione ventricolare $P_{LV}(t)$ noto l'andamento del volume ventricolare $V(t)$.

3.2 Il modello Windkessel a tre elementi del sistema periferico

Il modello Windkessel a tre elementi è un modello a parametri concentrati che simula adeguatamente le caratteristiche emodinamiche del circolo periferico sistemico. Questo modello include tre parametri vascolari indipendenti: l'impedenza caratteristica dell'aorta prossimale Z_0 , la compliance arteriale C , e la resistenza vascolare R .

L'impedenza caratteristica Z_0 mette in relazione la portata transvalvolare Q con la pressione aortica; essa rappresenta la resistenza al flusso, l'ostacolo che i vasi arteriosi, con la loro maggiore o minore costrizione oppongono allo scorrimento del sangue in relazione al carattere pulsatile del flusso stesso. La compliance arteriosa C riflette l'abilità delle grandi arterie di distendersi all'aumentare della pressione interna, è quindi determinata dall'elasticità delle grandi arterie e dei vasi sanguigni; matematicamente si definisce come il rapporto tra la variazione di volume e la variazione di pressione⁽³⁴⁾ che genera detta variazione di volume ($C = dV/dP$). Infine, per quanto riguarda la resistenza vascolare R , assumendo valida la legge di Poiseuille si può affermare che la resistenza (in generale) è inversamente proporzionale alla quarta potenza del raggio del vaso. Nella circolazione sistemica di conseguenza, la resistenza al flusso è data principalmente dai vasi più piccoli, le piccole arterie e le arteriole. Quando si sommano le singole resistenze della microcircolazione, si ottiene quindi la resistenza dell'intero sistema vascolare che viene anche chiamata resistenza periferica R .

Si riporta in figura 3.2.1 sia la rappresentazione emodinamica che la rappresentazione elettrica del modello Windkessel del sistema periferico.

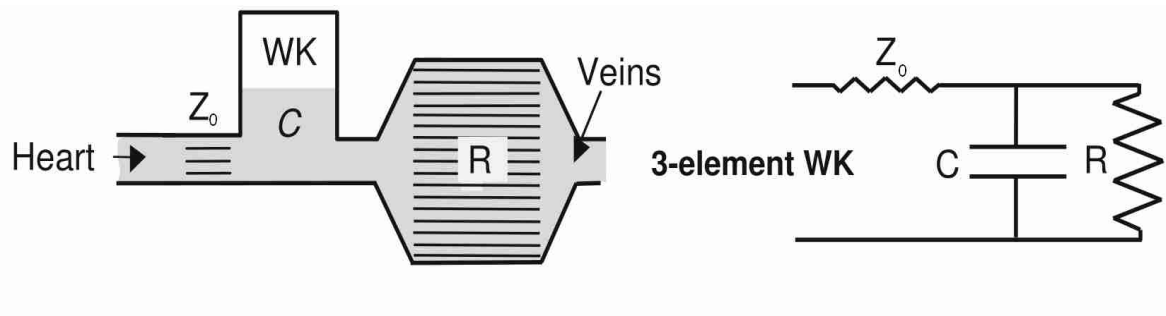


Fig. 3.2.1. Rappresentazione emodinamica e elettrica del circolo sistemico⁽³⁴⁾.

Con riferimento al circuito elettrico rappresentato in figura 3.2.2, dove P_A e P_{VE} rappresentano rispettivamente la pressione aortica e la pressione venosa centrale, l'impedenza periferica risulta essere data dalla somma di una resistenza in serie a due resistenze in parallelo, scrivendo dunque:

$$Z^* = Z_0 + (C // R) \quad (3.2.1)$$

da cui si ricava, con opportuni passaggi:

$$Z^* = Z_0 + \frac{j\left(-\frac{1}{\omega C}\right)R}{j\left(-\frac{1}{\omega C}\right) + R} = Z_0 + \frac{R}{1 + j\omega RC} \quad (3.2.2)$$

dove ω è la frequenza di pulsazione e j è l'unità dei numeri complessi. Ricordando la prima legge di Ohm, secondo la quale la tensione ai capi di un conduttore è pari alla resistenza equivalente moltiplicata per la corrente che attraversa il conduttore stesso ($V = R_{eq} \cdot i$) e osservando che in base all'analogia elettro-idraulica la tensione V corrisponde alla differenza di pressione ΔP e la corrente i corrisponde al flusso Q , si ottiene:

$$\Delta P = P_A - P_{VE} = Z^* \cdot Q \quad (3.2.3)$$

e quindi

$$j\omega \Delta P + \frac{\Delta P}{RC} = \frac{Z_0 + R}{RC} Q + Z_0 j\omega Q \quad (3.2.4)$$

che riscritta nel dominio del tempo (si sostituisce $j\omega$ con $\partial/\partial t$)

$$\frac{\partial P_A(t)}{\partial t} + \frac{P_A(t)}{RC} = \frac{Z_0 + R}{RC} Q(t) + Z_0 \frac{\partial Q(t)}{\partial t} + \frac{P_{VE}}{RC} \quad (3.2.5)$$

avendo considerato $\frac{\partial P_{VE}(t)}{\partial t} = 0$ poichè il valore della pressione venosa centrale rimane sempre costante e quindi la sua derivata nel tempo risulta nulla.

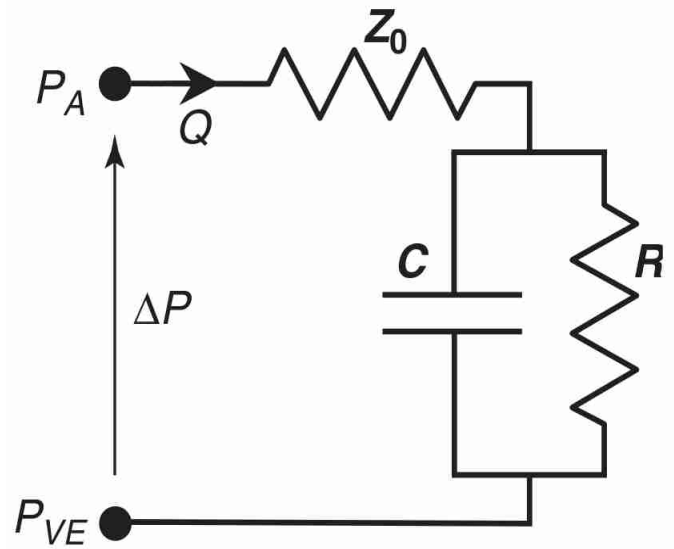


Fig. 3.2.2. Rappresentazione elettrica del modello Windkessel a tre elementi⁽⁶⁾.

L'equazione (3.2.5) può essere riscritta come:

$$\frac{\partial P_A(t)}{\partial t} + \frac{P_A(t)}{RC} = Q^*(t) \quad (3.2.6)$$

dove

$$Q^*(t) = \frac{Z_0 + R}{RC} Q(t) + Z_0 \frac{\partial Q(t)}{\partial t} + \frac{P_{VE}}{RC} \quad (3.2.7)$$

Indicando con t_0 l'istante di inizio dell'eiezione del ventricolo sinistro l'equazione differenziale lineare del primo ordine (3.2.6) può essere risolta tramite il metodo di variazione della costante nell'intervallo $[t_0, t]$, essendo t l'istante generico. Risulta perciò per la pressione aortica P_A :

$$P_A(t) = \left(P_A(t_0) + \int_{t_0}^t Q^*(\tau) e^{-(\tau-t_0)/RC} d\tau \right) e^{-(t-t_0)/RC} \quad (3.2.8)$$

Sostituendo nella (3.2.8) l'espressione $\hat{Q}(t) = C \cdot Q^*(t)$, si ottiene:

$$P_A(t) = e^{-(t-t_0)/RC} \left(P_A(t_0) + \int_{t_0}^t \frac{\hat{Q}(\tau)}{C} e^{-(\tau-t_0)/RC} d\tau \right) \quad (3.2.9)$$

E' ragionevole ora supporre che la $P_A(t_0)$, cioè la pressione aortica all'istante d'inizio dell'eiezione, sia pari al valore della pressione diastolica (la minima pressione arteriosa) indicata con DP_A . L'equazione (3.2.9) diventa dunque

$$P_A(t) = e^{-(t-t_0)/RC} \left(DP_A + \int_{t_0}^t \frac{\hat{Q}(\tau)}{C e^{-(\tau-t_0)/RC}} d\tau \right) \quad (3.2.10a)$$

La pressione diastolica DP_A può essere valutata sfruttando le proprietà periodiche di P_A a partire dalla (3.2.10a) riscritta per $t = T + t_0$, essendo T la durata del ciclo cardiaco:

$$DP_A = e^{-T/RC} \left(DP_A + \int_{t_0}^{T+t_0} \frac{\hat{Q}(\tau)}{C e^{-(\tau-t_0)/RC}} d\tau \right) \quad (3.2.10b)$$

Si ottiene per DP_A , dopo alcuni passaggi, l'espressione:

$$DP_A = \int_{t_0}^{t_0+T} \frac{\hat{Q}(t) e^{(t-t_0)/RC}}{C(e^{T/RC} - 1)} dt \quad (3.2.11)$$

Si può quindi osservare infine che per una data pressione venosa centrale P_{VE} , il modello Windkessel a tre elementi, descritto dalle equazioni (3.2.10) e (3.2.11), mette in relazione la pressione aortica $P_A(t)$ con la portata transvalvolare $Q(t)$ utilizzando solo tre parametri vascolari, e cioè Z_0 , R e C .

Capitolo 4

Il modello V3

4.1 Il modello V3: scopo

Come abbiamo visto nei precedenti capitoli, la presenza di una stenosi aortica causa un'ostruzione nel tratto di efflusso dal ventricolo sinistro; si producono di conseguenza delle alterazioni delle proprietà strutturali e funzionali del sistema arterioso sistemico, come, nello specifico, una riduzione dell'elasticità arteriosa e/o un aumento della resistenza delle arteriole. Inoltre, come abbiamo già visto in precedenza, in presenza della stenosi aortica compare, al fine di mantenere un'adeguata prestazione cardiaca, l'ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro che comporta l'ispessimento delle pareti del ventricolo.

Una comprensione dettagliata dell'impatto che la stenosi aortica ha sulla funzionalità del ventricolo sinistro può aiutare a predire quando è necessario intervenire chirurgicamente con la sostituzione della valvola aortica, o a stabilire il tipo di trattamento medico che è più opportuno praticare; a questo scopo sono stati proposti diversi modelli teorici del sistema cardiovascolare che analizzano l'effetto delle proprietà vascolari e della stenosi aortica sulla funzionalità del ventricolo sinistro (36-44). Molti di questi modelli contengono però numerosi parametri di ingresso indipendenti, e quindi la loro applicazione in ambito clinico risulta molto limitata. Inoltre, alcuni modelli assumono che vi sia una relazione lineare tra la portata transvalvolare e la differenza di pressione attraverso la stenosi aortica, ipotesi che si è verificato essere non corretta⁽¹⁵⁾. Per superare queste limitazioni, è stato proposto da Garcia et al (2005)⁽⁶⁾ un modello Ventricolare, Valvolare e Vascolare, denominato "modello V3", che permette di simulare l'andamento delle pressioni ventricolare e aortica e della portata nella radice aortica durante l'intero ciclo cardiaco, in presenza di (eventuale)

ipertensione sistemica e di (eventuale) stenosi aortica (AS), considerando una relazione non lineare tra la portata e il salto di pressione transvalvolare. Il modello studia il sistema formato dunque dal ventricolo sinistro, dalla valvola aortica sana o stenotica, e dal sistema arterioso sistemico, mettendo quindi in relazione l'elastanza tempo-variante del ventricolo sinistro, l'equazione del salto di pressione transvalvolare netto, ed il modello Windkessel, secondo quanto abbiamo visto nei capitoli precedenti.

Si riporta in figura 4.1.1 una rappresentazione schematica del modello V3.

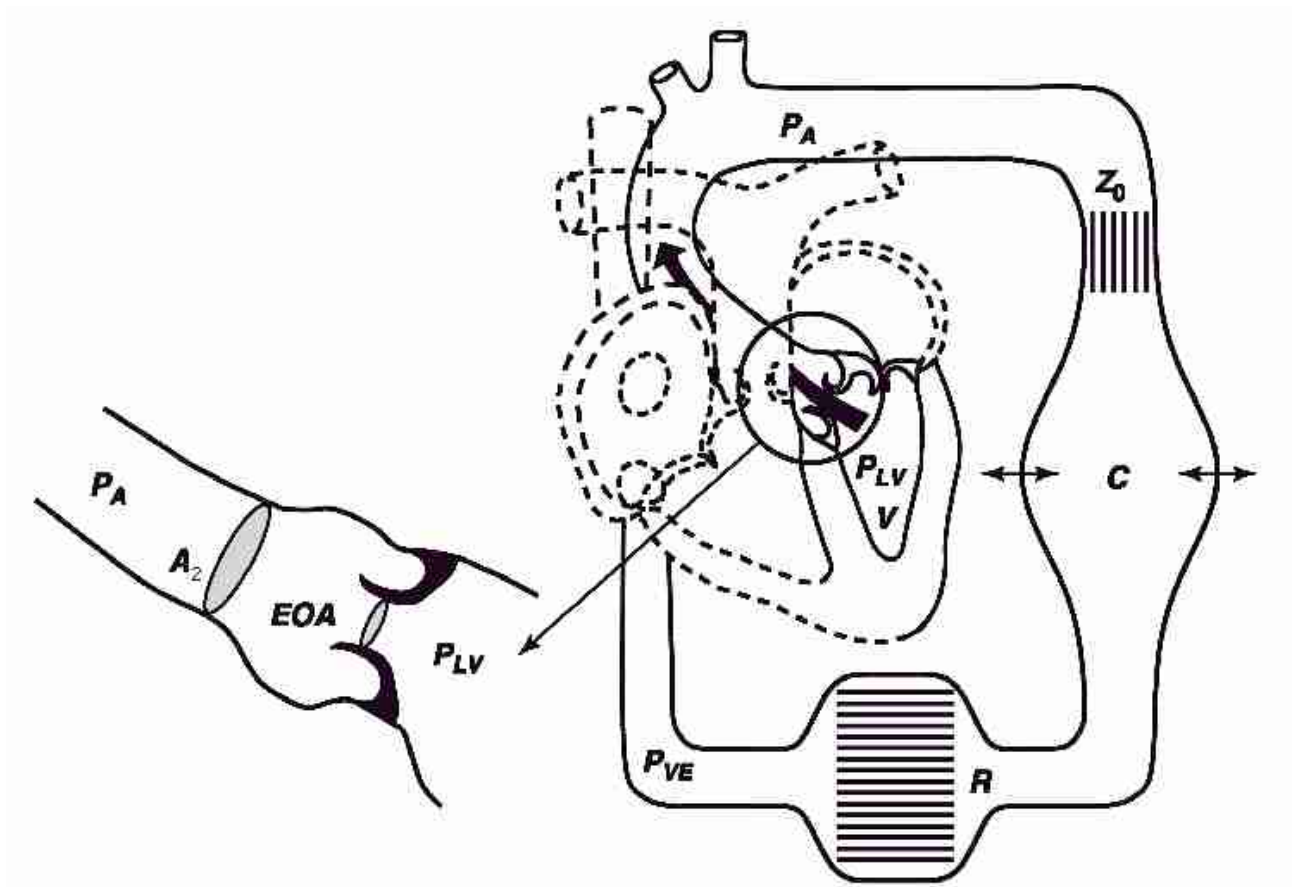


Fig. 4.1.1. Rappresentazione schematica del modello V3; P_A : pressione aortica; P_{LV} : pressione nel ventricolo sinistro; P_{VE} : pressione venosa centrale; V : volume del ventricolo sinistro; EOA : effective orifice area; A_2 : area dell'aorta ascendente; Z_0 : impedenza caratteristica dell'aorta prossimale; C : compliance arteriale; R : resistenza vascolare.

4.2 Il modello V3: derivazione e validazione

Riscriviamo innanzitutto l'equazione (2.2.14) del salto di pressione netto del modello non stazionario parziale, in termini del coefficiente di perdita di energia definito come $E_L C_O = EOA \times A_2 / (A_2 - EOA)$, ottenendo così:

$$\left(\frac{\Delta p}{\gamma} \right)_{netto} = P_{LV} - P_A = \frac{\rho}{2E_L C_O^2} Q^2 + \frac{2\pi\rho}{\sqrt{E_L C_O}} \frac{\partial Q}{\partial t} \quad (4.2.1)$$

dove $\rho = l/g$.

La somma dell'equazione (4.2.1) divisa per RC e della derivata parziale nel tempo della (4.2.1) stessa fornisce:

$$\left(\frac{\partial P_{LV}}{\partial t} + \frac{P_{LV}}{RC} \right) - \left(\frac{\partial P_A}{\partial t} + \frac{P_A}{RC} \right) = -\frac{2\pi\rho}{\sqrt{E_L C_O}} \left(\frac{\partial^2 Q}{\partial t^2} + \frac{1}{RC} \frac{\partial Q}{\partial t} \right) + \frac{\rho}{2} \frac{Q}{E_L C_O^2} \left(2 \frac{\partial Q}{\partial t} + \frac{Q}{RC} \right) \quad (4.2.2)$$

La quantità $(\partial P_A / \partial t + P_A / RC)$ nell'equazione (4.2.2) può essere espressa in funzione di Q utilizzando l'equazione (3.2.5) del modello Windkessel, e P_{LV} può essere espressa in funzione del volume ventricolare V utilizzando l'equazione (3.1.3) dell'elastanza normalizzata. Tenendo inoltre conto del fatto che durante la fase di eiezione la relazione tra il volume V e il flusso transvalvolare Q è $Q(t) = -\partial V(t) / \partial t$, l'equazione (4.2.2) viene formulata in termini di $V(t)$ stesso, secondo la

$$\frac{2\pi\rho}{\sqrt{E_L C_O}} \frac{\partial^3 V(t)}{\partial t^3} = a_3(t) \frac{\partial^2 V(t)}{\partial t^2} + a_2(t) \frac{\partial V(t)}{\partial t} + a_1(t) V(t) + a_0(t) \quad (4.2.3)$$

dove:

$$\begin{aligned} a_0(t) &= V_0 \frac{E_{\max}}{T_{E_{\max}}} \frac{\partial E_N(\hat{t})}{\partial \hat{t}} + V_0 E_{\max} \frac{E_N(\hat{t})}{RC} + \frac{P_{VE}}{RC} \\ a_1(t) &= -\frac{E_{\max}}{T_{E_{\max}}} \frac{\partial E_N(\hat{t})}{\partial \hat{t}} - E_{\max} \frac{E_N(\hat{t})}{RC} \\ a_2(t) &= \frac{\rho}{2RC E_L C_O^2} \frac{\partial V(t)}{\partial t} - \frac{Z_0 + R}{RC} - E_{\max} E_N(\hat{t}) \\ a_3(t) &= \frac{\rho}{E_L C_O^2} \frac{\partial V(t)}{\partial t} - \frac{2\pi\rho}{RC \sqrt{E_L C_O}} - Z_0 \end{aligned} \quad (4.2.4)$$

in cui \hat{t} è il tempo normalizzato (t/T_{Emax}). La (4.2.3) con le (4.2.4) e le opportune condizioni iniziali costituisce il modello V3 (35).

Le condizioni iniziali vengono individuate in base alle seguenti considerazioni. All'inizio dell'eiezione ($t=t_0$) il volume del ventricolo sinistro V è pari al volume presente nel ventricolo sinistro a fine diastole ($V(t_0)=LVEDV$), ed inoltre la portata è nulla ($Q(t_0)=0$). L'eiezione del ventricolo sinistro inizia poi quando la pressione del ventricolo raggiunge il valore della pressione aortica e quindi quando $(\Delta p/\gamma)_{netto}$ è pari a zero; dall'equazione (4.2.1) si ricava dunque che $\partial Q/\partial t$ è pari a zero all'inizio dell'eiezione.

Ricordando che $Q(t) = -\partial V(t)/\partial t$ durante l'eiezione ventricolare, le condizioni iniziali del modello sono dunque espresse dalle relazioni

$$\begin{aligned} V(t_0) &= LVEDV; \\ Q(t_0) &= -\frac{\partial V}{\partial t}(t_0) = 0; \\ \frac{\partial Q}{\partial t}(t_0) &= -\frac{\partial^2 V}{\partial t^2}(t_0) = 0 \end{aligned} \quad (4.2.5)$$

L'equazione differenziale del terzo ordine non lineare (4.2.4), e le corrispondenti condizioni iniziali (equazione (4.2.5)), descrivono dunque il comportamento del volume del ventricolo sinistro durante l'eiezione per assegnate note le proprietà ventricolari, valvolari e vascolari del sistema. Il principale vantaggio del modello suddetto rispetto ad altri di letteratura (36-44) è che riesce a descrivere in maniera esplicita e accurata il comportamento del volume del ventricolo sinistro durante l'eiezione utilizzando un numero ristretto di parametri (nove).

La validazione del modello V3 è stata svolta in soggetti con severa stenosi aortica, sottoposti all'intervento di sostituzione della valvola, con dati ottenuti da cateterizzazione prima e dopo l'operazione chirurgica⁽³⁵⁾.

Dai risultati riportati nell'articolo di Garcia et al. (2005)⁽³⁵⁾ si può osservare che complessivamente vi è un'ottima concordanza tra le forme d'onda di pressione

stimate con il modello V3 e misurate nei soggetti stenotici. In figura 4.2.1 e 4.2.2 vengono riportate le forme d'onda delle pressioni (ventricolare e aortica) stimate (linee tratteggiate) e misurate (linee continue) nei soggetti dello studio, rispettivamente prima e dopo l'intervento.

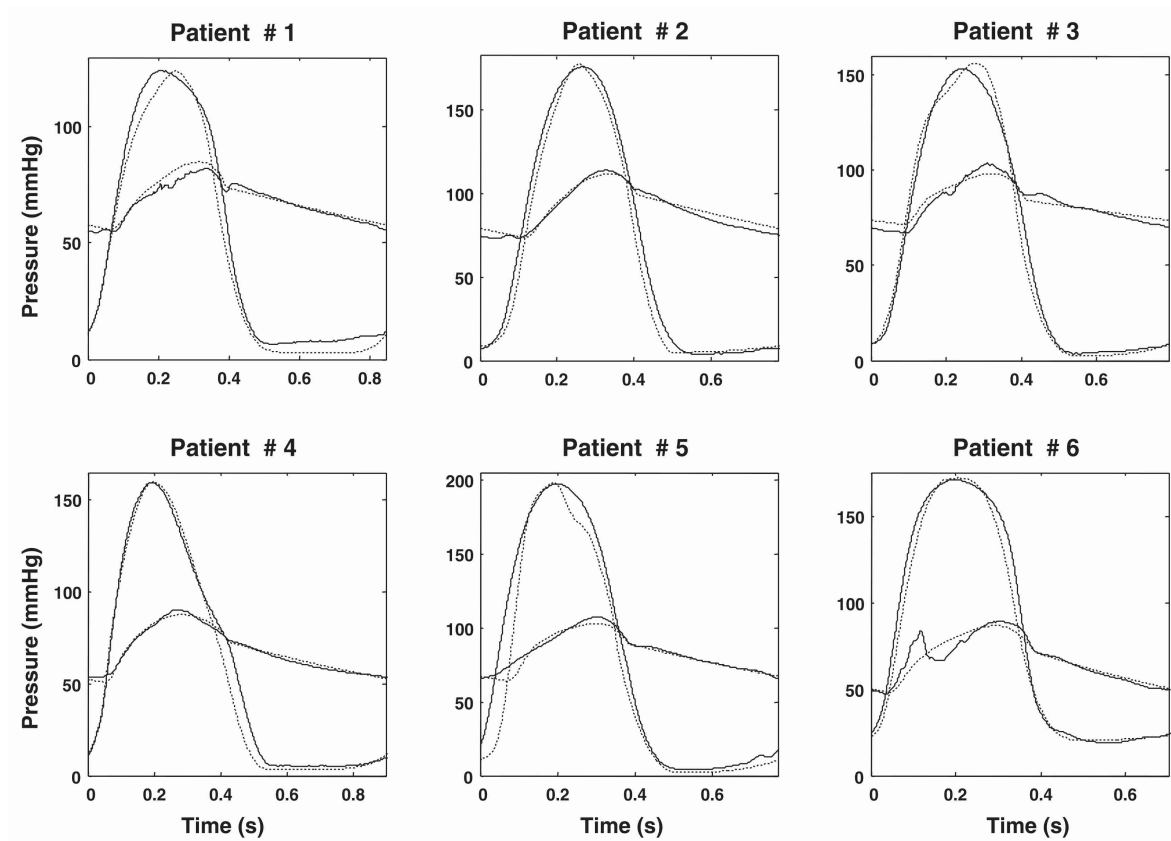


Fig. 4.2.1. Forme d'onda di pressione prima dell'intervento chirurgico.⁽³⁵⁾

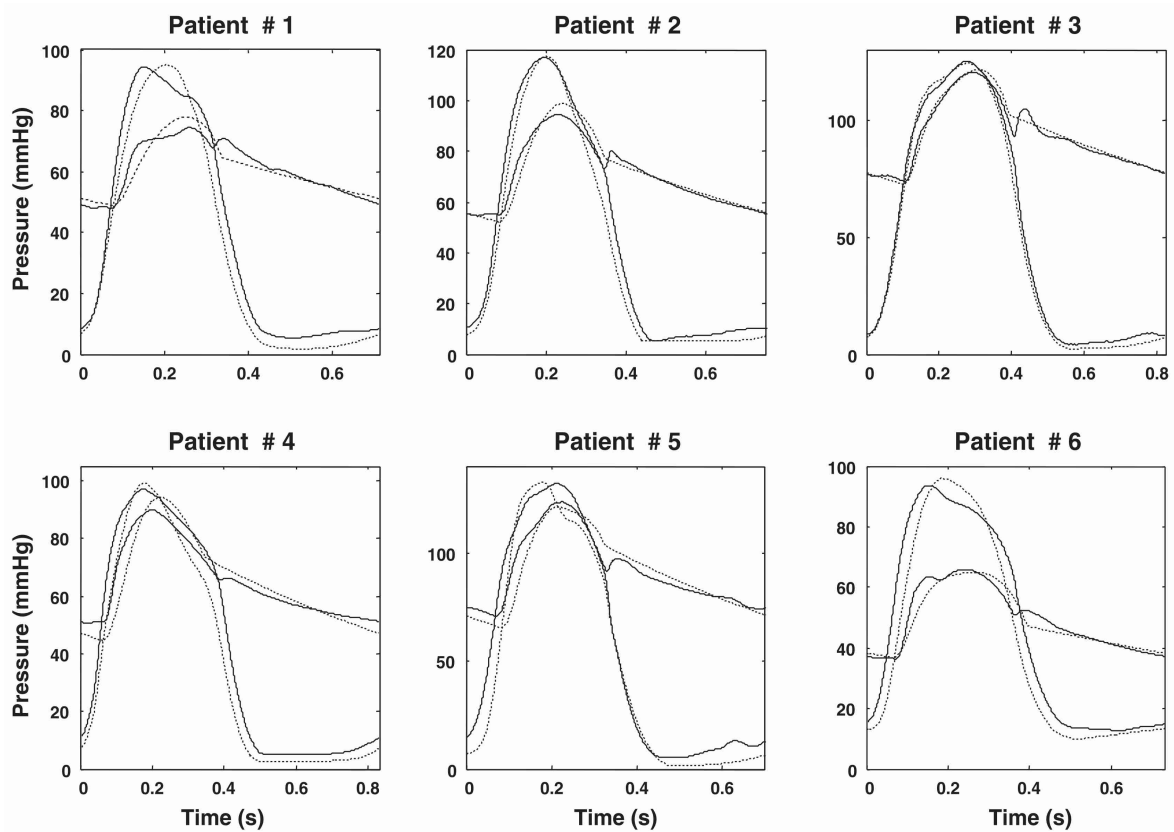


Fig. 4.2.2. Forme d'onda di pressione dopo l'intervento chirurgico.⁽³⁵⁾

Richiamiamo ora che nel modello V3 proposto da Garcia et al. (2005)⁽³⁵⁾ e sopra descritto, si assume che l'andamento di EOA sia costante nel tempo, in particolare, si suppone che sia costante durante tutta la fase di eiezione. Come abbiamo visto nel paragrafo 2.3 tale circostanza si discosta non poco dalle condizioni reali: infatti, soprattutto in presenza di stenosi aortica, l' EOA varia notevolmente durante la fase di eiezione. Tale circostanza ha suggerito l'opportunità di ricavare l'espressione del salto di pressione transvalvolare netto comprensiva degli effetti della dinamica valvolare (equazione (2.4.4)), che come abbiamo visto risulta in grado di catturare aspetti importanti di $(\Delta p/\gamma)_{netto}$ misurato in vitro e in vivo.

L'idea è ora di aggiornare il modello V3 includendovi l'equazione completa del salto di pressione transvalvolare. Di ciò si espone nei prossimi paragrafi.

4.3 Aggiornamento del modello V3 con inclusione della dinamica valvolare: il modello DV3 (Dynamic V3 Model)

Considerando l'andamento di EOA variabile nel tempo, l'espressione del salto di pressione che consideriamo è quella derivata nel modello non stazionario completo (paragrafo 2.4). Riscriviamo quindi l'equazione (2.4.4) in termini del coefficiente di perdita di energia ($E_L C_O$):

$$\left(\frac{\Delta p}{\gamma} \right)_{netto} = P_{LV} - P_A = \frac{\rho}{2E_L C_O^2} Q^2 + \frac{2\pi\rho}{\sqrt{E_L C_O}} \frac{\partial Q}{\partial t} - Q\pi\rho \left(\frac{1}{EOA} \frac{1}{\sqrt{E_L C_O}} \frac{1}{\left(1 + \sqrt{\frac{EOA}{A_2}}\right)} \right) \frac{\partial EOA}{\partial t} \quad (4.3.1)$$

Si può osservare che rispetto al caso del modello parziale, utilizzando l'espressione del salto di pressione netto del modello completo, compare sia la variabile $E_L C_O$ che EOA (entrambe dipendenti dal tempo), in quanto, svolgendo gli opportuni passaggi, non risulta possibile scrivere l'intera equazione in funzione solo di $E_L C_O$.

A partire dalla somma dell'equazione (4.3.1) divisa per RC con l'equazione che si ottiene derivando la (4.3.1) nel tempo e operando le medesime sostituzioni fatte per il modello V3 ricavato nel paragrafo 4.2, ricordando però che in questo caso sia $E_L C_O$ che EOA sono grandezze dipendenti dal tempo, si ottiene l'equazione del modello DV3 nella forma, analoga alla (4.2.4),

$$\frac{2\pi\rho}{\sqrt{E_L C_O}} \frac{\partial^3 V(t)}{\partial t^3} = a_3(t) \frac{\partial^2 V(t)}{\partial t^2} + a_2(t) \frac{\partial V(t)}{\partial t} + a_1(t) V(t) + a_0(t) \quad (4.3.2)$$

I coefficienti $a_0(t)$ e $a_1(t)$ risultano avere la medesima espressione già riportata nelle (4.2.4), mentre $a_2(t)$ e $a_3(t)$ risultano avere espressione diversa. In particolare:

$$\begin{aligned}
a_0(t) &= \frac{E_{\max}}{T_{E_{\max}}} \frac{\partial E_N(\hat{t})}{\partial \hat{t}} V_0 + \frac{E_{\max}}{RC} E_N(\hat{t}) V_0 + \frac{P_{VE}}{RC} \\
a_1(t) &= -\frac{E_{\max}}{T_{E_{\max}}} \frac{\partial E_N(\hat{t})}{\partial \hat{t}} - \frac{E_{\max}}{RC} E_N(\hat{t})
\end{aligned} \tag{4.3.3a}$$

$$\begin{aligned}
a_2(t) &= -E_{\max} E_N(t) - \frac{Z_0 + R}{RC} + \frac{\rho}{E_L C_o^2} \left(\frac{1}{2RC} - \frac{1}{E_L C_o} \frac{\partial E_L C_o}{\partial t} \right) \frac{\partial V(t)}{\partial t} - \\
&\quad - \frac{\pi\rho}{EOA} \frac{1}{\sqrt{E_L C_o}} \frac{1}{1 + \sqrt{EOA/A_2}} \left[\frac{\partial EOA}{\partial t} \left(\frac{1}{EOA} \frac{\partial EOA}{\partial t} + \frac{1}{2} \frac{1}{E_L C_o^2} \frac{\partial E_L C_o}{\partial t} + \right. \right. \\
&\quad \left. \left. + \frac{1}{2A_A} \frac{1}{1 + \sqrt{EOA/A_2}} \frac{1}{\sqrt{EOA/A_2}} \frac{\partial EOA}{\partial t} + \frac{1}{RC} \right) \frac{\partial^2 EOA}{\partial t^2} \right]
\end{aligned} \tag{4.3.3b}$$

$$\begin{aligned}
a_3(t) &= -Z_0 - \frac{1}{RC} \frac{2\pi\rho}{\sqrt{E_L C_o}} + \frac{\rho}{E_L C_o^2} \frac{\partial V(t)}{\partial t} + \\
&\quad + \frac{\pi\rho}{\sqrt{E_L C_o^3}} \frac{\partial E_L C_o}{\partial t} + \pi\rho \frac{1}{EOA} \frac{1}{\sqrt{E_L C_o}} \frac{1}{1 + \sqrt{EOA/A_2}} \frac{\partial EOA}{\partial t}
\end{aligned}$$

in cui \hat{t} è il tempo normalizzato ($t/T_{E_{\max}}$). Anche in questo caso il volume nel ventricolo sinistro all'istante t_0 , inizio dell'eiezione, è pari al volume di fine diastole presente nel ventricolo sinistro e $Q(t_0) = 0$; l'eiezione inizia quando $(\Delta p/\gamma)_{netto}$ è pari a zero e quindi, a partire dall'equazione (4.3.1), risulta che anche $\partial Q/\partial t$ è nullo all'inizio dell'eiezione. Bisogna inoltre tenere presente che all'inizio della fase di eiezione la valvola aortica (come abbiamo visto precedentemente nel paragrafo 2.3) risulta già leggermente aperta (circa l'8% del suo massimo); grazie a questa considerazione è dunque possibile determinare le condizioni iniziali che rimangono quindi uguali a quelle ricavate per il modello precedente e sono:

$$\begin{aligned}
V(t_0) &= LVEDV; \\
Q(t_0) &= -\frac{\partial V}{\partial t}(t_0) = 0; \\
\frac{\partial Q}{\partial t}(t_0) &= -\frac{\partial^2 V}{\partial t^2}(t_0) = 0
\end{aligned} \tag{4.3.4}$$

L'equazione (4.3.2) è ancora un'equazione differenziale del terzo ordine non lineare; essa, insieme alle condizioni iniziali, descrive il comportamento del volume del ventricolo sinistro durante l'eiezione essendo note le proprietà ventricolari, valvolari e vascolari del sistema, ed in presenza di un'effective orifice area EOA variabile durante la fase di eiezione.

4.4 Implementazione numerica

Il modello DV3 rappresenta un'estensione del modello V3 che presenta, dal punto di vista analitico, la medesima struttura del modello originario. La sua implementazione numerica si basa perciò su quella predisposta da Garcia et al. (2005)⁽⁶⁾ per il modello V3, che viene pertanto esposta dettagliatamente nel seguito.

Si osserva sin d'ora, inoltre che il modello DV3 che considera un'area valvolare effettiva EOA variabile nel tempo, prevede al momento la possibilità che $EOA(t)$ sia assegnata in forma discreta, oppure calcolata adottando come legge della dinamica valvolare una forma a trapezio in cui si indica con k (ovvero con $-k$) la frazione di periodo in cui si realizza la completa apertura (ovvero chiusura) dei lembi valvolari. Ragionando in questo modo è immediato osservare che la condizione $k = 0$ corrisponde al modello V3.

4.4.1 Il modello V3

La function `V3_model` implementata da Garcia et al. (2005)⁽⁶⁾ per il modello V3 riceve in ingresso i parametri di input elencato in tabella 4.4.1. I valori dei parametri vengono (ovvero possono essere) assegnati dall'operatore ma, se in parte o del tutto tale operazione non è svolta, (cioè se non sono presenti tutti i parametri necessari) la function `CV_input`, implementata all'interno della function `V3_model`, provvede ad inserire dei valori di default secondo quanto riportato in tabella 4.4.1. Si osservi che, in particolare, tra i parametri di lavoro compare l' EOA , assunta **costante**.

Parametri ventricolari		Valori di default:
- volume nel ventricolo sinistro a fine diastole;	LVEDV	120 mL
- volume di scarico;	V_0	15 mL
- elastanza massima;	E_{max}	1.56 mmHg/mL
- tempo necessario a raggiungere il valore di massima elastanza;	$T_{E_{max}}$	0.33 s
Parametri vascolari		
- impedenza caratteristica dell'aorta;	Z_0	0.07 mmHg.s/mL
- resistenza vascolare sistemica;	R	1.07 mmHg.s/mL
- compliance arteriale totale;	C	2.05 mL/mmHg
- pressione venosa centrale;	P_{VE}	5 mmHg
Parametri valvolari		
- EOA;	EOA	4 cm ²
- Area dell'aorta ascendente;	A_2	5 cm ²

Tabella 4.4.1. Parametri di input.

I valori contenuti in tabella 4.4.1 sono i tipici valori fisiologici utilizzati per simulazioni con un ritmo cardiaco pari a 70 battiti al minuto e in presenza di valori delle pressioni sanguigne normali; si tenga presente che in particolare i valori di R e C possono cambiare al variare del valore della pressione del sangue, mantenendo un stroke volume pari a 70 mL, secondo le indicazioni di tabella 4.4.2.

Livello di pressione del sangue	Pressione Arteriale (mmHg)		R (mmHg.s/mL)	C (mL/mmHg)
	Sistolica	Diastolica		
Normal	120	80	1.07	2.05
High Normal	135	87	1.21	1.47
Mild	150	95	1.35	1.23
Moderate	170	105	1.53	0.98
Severe	190	115	1.71	0.83

Tabella 4.4.2. ⁽⁶⁾

La function `V3_model` determina inoltre la forma d'onda dell'elastanza, necessaria per il calcolo della pressione ventricolare, utilizzando i valori discreti forniti da Senzaki et al. (1996)⁽³³⁾ tramite il codice sotto riportato:

```

%% Forma d'onda dell'elastanza e la sua derivata (from Senzaki,1996)
A = [28.3897 37.5858 21.0235 7.6656 4.8094 4.1820 1.9407 0.5870
1.1813 0.8404 0.0226 0.3071 0.3226];
P = [0 0.0837 -1.4868 2.8657 0.1677 4.6302 3.0884 -0.3054 4.4107
3.1815 1.2429 4.1568 2.9462];
tEN = linspace(0,pi,1000);
EN = A(1)*ones(size(tEN));
for i=2:13
    EN = EN + A(i)*sin((i-1)*tEN + P(i));
end

```

Assegnati i parametri fondamentali e l'elastanza normalizzata istantanea, il codice procede alla soluzione dell'equazione differenziale (4.2.3) del modello V3, per ricavare il valore istantaneo del volume ventricolare $V(t)$, ovvero della portata $Q(t) = -\partial V/\partial t$, in fase di eiezione. Al risultato si perviene con una iterativa. Innanzitutto si assegna alla pressione diastolica DP_A un valore di tentativo, che nel caso della prima iterazione, in particolare, viene assegnato arbitrariamente. L'istante di inizio della contrazione isovolumetrica, t_0 , viene quindi determinato a partire dall'equazione (3.1.3) in modo tale che sia soddisfatta la seguente condizione:

$$E_{\max} E_N(t_0/T_{E_{\max}}) = \frac{DP_A}{(LVEDV - V_0)} \quad (4.4.1)$$

in cui DP_A assume il valore di tentativo.

Il volume istantaneo presente nel ventricolo sinistro durante l'eiezione viene calcolato risolvendo la (4.2.3) mediante il metodo di Runge-Kutta, a partire dall'istante t_0 , sopra determinato, spingendosi in avanti nel tempo fino all'istante in cui $\partial V(t)/\partial t$ assume un valore nullo. La portata in uscita dal ventricolo sinistro durante l'eiezione è pari a $Q(t) = -\partial V(t)/\partial t$ e si assume nulla durante tutto il rimanente ciclo cardiaco (cioè non c'è rigurgito aortico).

Si calcola poi la pressione aortica $P_A(t)$ utilizzando le equazioni (3.2.10) e (3.2.11) del modello Windkessel (fase sistolica e diastolica rispettivamente); si ottiene quindi, in particolare, un secondo valore per la pressione diastolica DP_A

(valore calcolato), che viene confrontato con il valore di tentativo. Se la differenza tra i valori di tentativo e calcolato di pressione diastolica supera il valore dell'errore relativo assegnato (all'interno della function `CV_input`), il ciclo sopra descritto viene ripetuto assumendo, nella nuova iterazione, come valore di tentativo il valore di DP_A appena calcolato. Tutto ciò, fintantoché non si raggiunge la precisione desiderata.

Una volta calcolato il comportamento di $V(t)$ in eiezione, è possibile calcolare la pressione del ventricolo sinistro $P_{LV}(t)$ durante le rimanenti fasi del ciclo; il codice infatti, prima determina l'intervallo di tempo rispettivamente della fase di contrazione isovolumetrica, di eiezione e di rilassamento isovolumetrico, e successivamente, utilizzando l'equazione (3.1.3) dell'elastanza e prendendo i valori di elastanza corrispondenti agli intervalli di tempo specifici, determina l'andamento della pressione $P_{LV}(t)$ durante l'intero ciclo cardiaco. Infine il volume del ventricolo sinistro $V(t)$ durante la fase di riempimento viene invece estrapolato utilizzando un polinomio di secondo ordine, tale che la sua derivata temporale (fisicamente, la portata) è nulla alla fine della fase di diastole.

Il codice sopra descritto, sviluppato in ambiente MatLab, consente quindi di risolvere il modello V3 per assegnate condizioni valvolari, vascolari e ventricolari, e dunque perviene alla determinazione del comportamento dell'onda di flusso transvalvolare $Q(t)$, del volume ventricolare $V(t)$, delle onde di pressione aortica $P_A(t)$ e ventricolare $P_{LV}(t)$ durante l'intero ciclo cardiaco.

4.4.2 Il modello DV3

L'aggiornamento del codice MatLab che si rende necessario quando si considerano gli effetti della dinamica valvolare agisce innanzitutto nella fase di assegnazione dei parametri. I parametri di input che cambiano sono i parametri valvolari dato che ora si ha a che fare con un andamento di EOA variabile nel tempo. Al momento il codice prevede due possibilità. La prima è d'assegnare ad $EOA(t)$ un andamento trapezoidale (figura 4.4.1). In questo caso, vengono

inseriti nei parametri di input il valore di k e il valore medio dell'effective orifice area $meanEOA$; all'interno della function `V3_model` viene poi calcolato l'andamento nel tempo di EOA durante la fase di eiezione ventricolare, adottando la forma trapezoidale, cioè le equazioni:

$$EOA(t) = \begin{cases} \frac{\overline{EOA}}{(1-k)} \frac{1}{kT} t & t \in [0; kT] \\ \frac{\overline{EOA}}{(1-k)} = EOA_{max} & t \in [kT; T - kT] \\ -\frac{\overline{EOA}}{(1-k)} \frac{1}{kT} (t - T) & t \in [T - kT; T] \end{cases} \quad (4.4.1)$$

dove \overline{EOA} è il valor medio di EOA , EOA_{max} è il valore massimo di EOA e T è la durata dell'intero ciclo cardiaco.

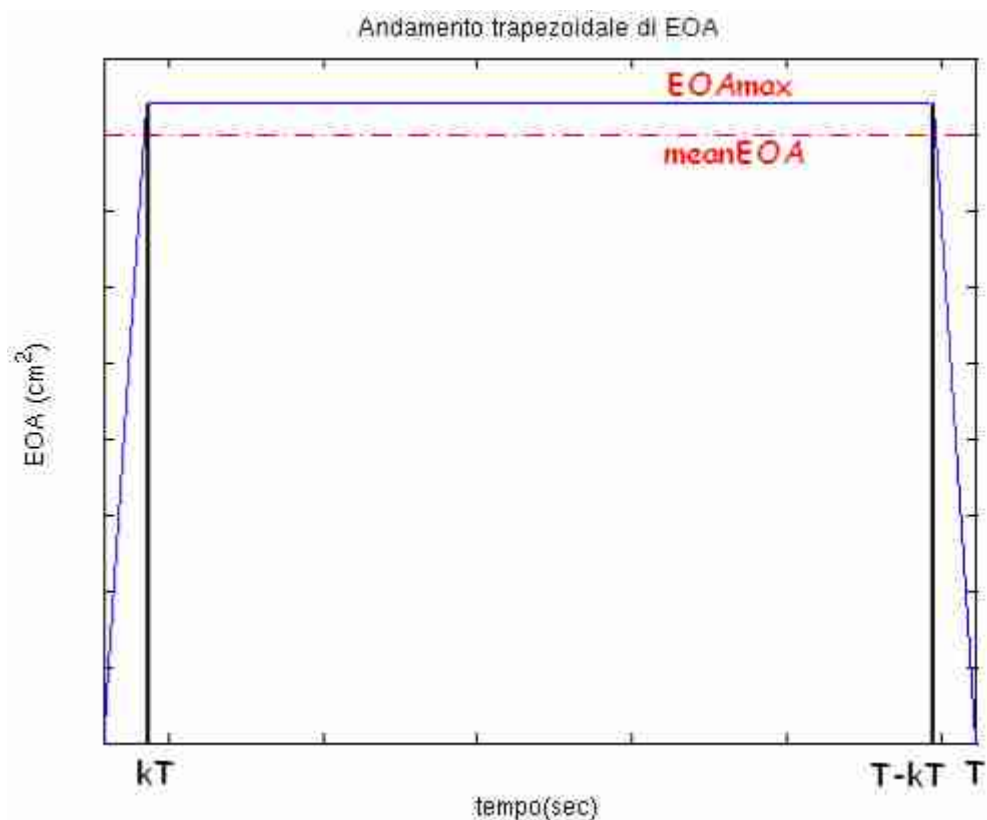


Fig. 4.4.1. Andamento trapezoidale di EOA.

La function `CV_input`, prevede inoltre la possibilità di inserire direttamente l'andamento di EOA per punti, se è possibile averlo a disposizione.

Nel ciclo di risoluzione dell'equazione differenziale, si sostituiscono le equazioni di $a_0(t)$, $a_1(t)$, $a_2(t)$ e $a_3(t)$ del modello V3 ($k = 0$), con quelle determinate per il modello DV3 ($k \neq 0$); la determinazione poi del volume ventricolare e della pressione del ventricolo sinistro avviene nello stesso modo visto per il modello V3.

I parametri di output risultanti da entrambi i modelli sono dunque:

- la pressione del ventricolo sinistro, P_{LV} (mmHg), in tutte le fasi del ciclo cardiaco;
- la pressione aortica, P_A (mmHg), in tutte le fasi del ciclo cardiaco;
- il salto di pressione netto, $\left(\frac{\Delta p}{\gamma}\right)_{netto}$ (mmHg);
- la portata Q (mL/secondo);
- lo Stroke Volume, SV (in mL, sia che venga fissato come parametro di input o meno);
- l'andamento del volume nel ventricolo durante l'intero ciclo cardiaco, $V(t)$ (mL);
- il valore di E_{max} (in mmHg/mL, sia che venga fissato come parametro di input o no).

Sia il modello V3 che il modello DV3 sono stati testati per diversi gradi di severità della stenosi e per il modello DV3, per diversi valori di k . Nel prossimo capitolo vedremo il confronto dei risultati ottenuti da i due modelli tenendo conto del fatto che l'obiettivo principale delle simulazioni è l'esame dell'effetto della dinamica valvolare sull'emodinamica ventricolare e aortica.

Capitolo 5

Simulazioni e risultati

5.1 Andamento delle pressioni aortica e ventricolare e della portata

Come abbiamo visto nel paragrafo 4.4, cambiando il valore di k è possibile modificare la pendenza iniziale e finale della forma d'onda di EOA , e quindi la velocità di apertura e chiusura della valvola; ciò significa quindi che all'aumentare del valore di k , i lembi della valvola diventano più lenti in fase di apertura e chiusura, fatto che potrebbe trovare la sua spiegazione fisiologica nell'aumento dello stato di calcificazione dei lembi stessi: questo implica che la gravità della stenosi aumenta.

Vengono riportati di seguito alcuni grafici dell'andamento delle pressioni e delle corrispondenti portate, in presenza o meno di stenosi aortica, al variare di k (quindi dal modello DV3), confrontati con gli andamenti delle pressioni e delle portate calcolati per il modello V3 ($k = 0$).

Vediamo il caso per il modello DV3 con $k = 2.5\%$; per le tre simulazioni sotto riportate si sono assunti tre diversi valori medi di EOA : $meanEOA = 4 \text{ cm}^2$, caso senza stenosi aortica (noAS), $meanEOA = 1 \text{ cm}^2$, stenosi moderata-severa (modToSevAS) e $meanEOA = 0.5 \text{ cm}^2$ per stenosi aortica severa (VerySevAS); si è assunto poi un valore di SV costante pari a 70 mL, per tutti i casi considerati. In figura 5.1.1 sono riportati i risultati ottenuti.

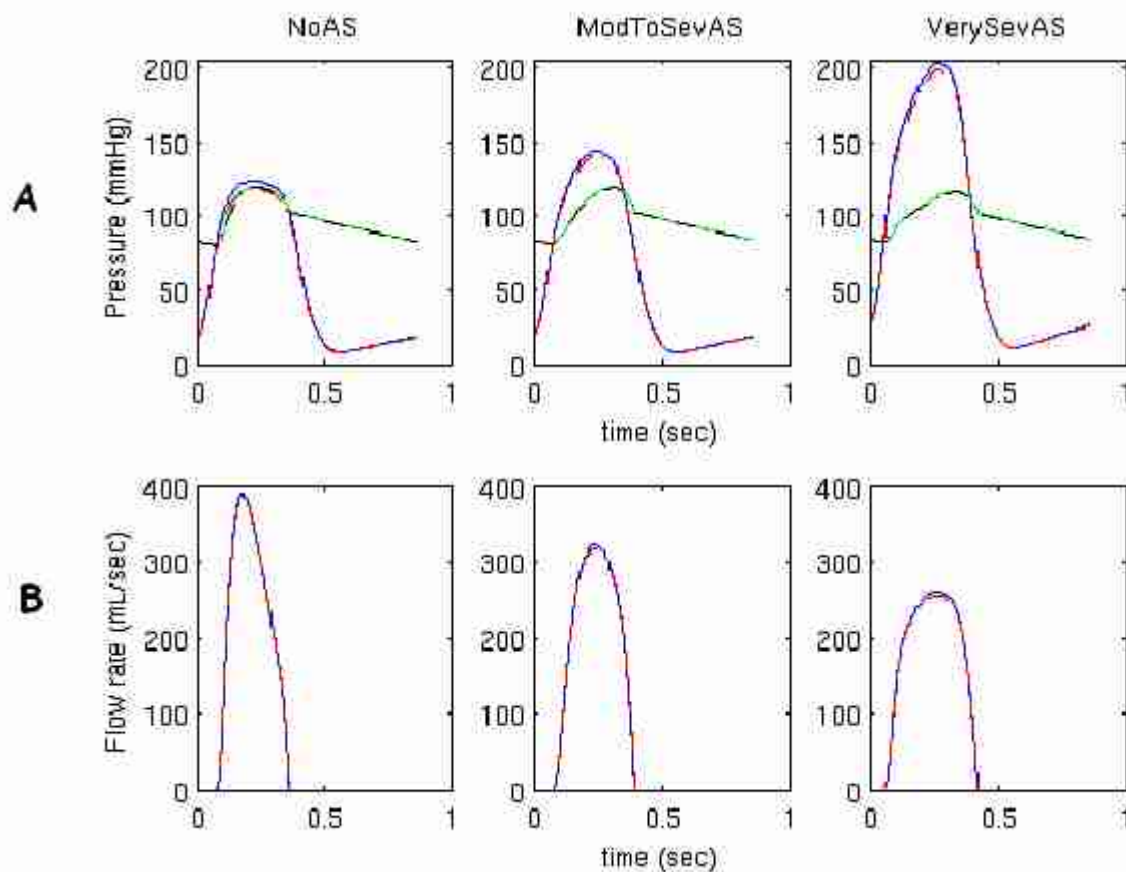


Fig. 5.1.1. A: Andamenti della pressione del ventricolo sx e aortica nel modello DV3 con $k = 2.5\%$ (curve blu e verde) confrontati con gli andamenti della pressione del ventricolo sx e aortica ricavati dal modello V3 (curve rossa tratteggiata e nera tratteggiata), in tre differenti casi di severità della stenosi aortica.

B: Andamento della portata nel modello DV3 con $k=2.5\%$ (curva blu) confrontato con l'andamento della portata ricavato dal modello V3 (curva rossa tratteggiata), in tre differenti casi di severità della stenosi aortica.

È possibile osservare che sia per quanto riguarda l'andamento delle pressioni, che per l'andamento della portata, non vi sono differenze rilevanti tra i risultati del modello V3 e i risultati del modello DV3 con $k = 2.5\%$; questo può essere dovuto al fatto che utilizzando solo il 2.5% dei valori di *EOA* per la fase di apertura e di chiusura della valvola, il valore della velocità di apertura e chiusura che ne risulta è comunque molto elevato e quindi il modello DV3 risente poco del fatto che l'andamento di *EOA* non è costante nel tempo. Le differenze maggiori tra le grandezze riportate, seppur comunque minime, si osservano nel valore di picco della pressione del ventricolo sinistro.

Si riporta ora in figura 5.1.2, il caso per il modello DV3 con $k = 7.5\%$; i valori medi di EOA utilizzati sono i medesimi del caso precedente.

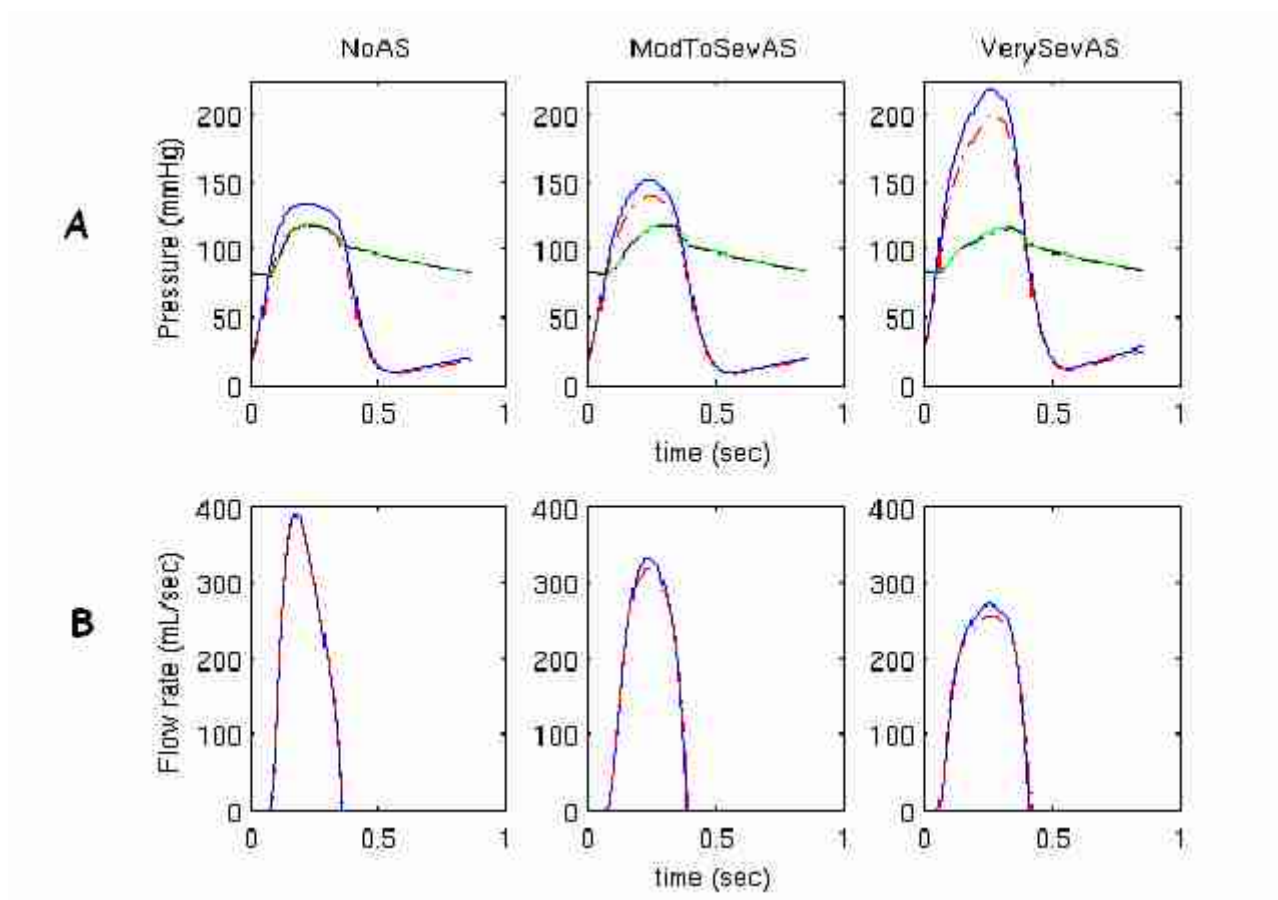


Figura 5.1.2. A: Andamenti della pressione del ventricolo sx e aortica nel modello DV3 con $k = 7.5\%$ (curve blu e verde) confrontati con gli andamenti della pressione del ventricolo sx e aortica ricavati dal modello V3 (curve rossa tratteggiata e nera tratteggiata), in tre differenti casi di severità della stenosi aortica.

B: Andamento della portata nel modello DV3 con $k=7.5\%$ (curva blu) confrontato con l'andamento della portata ricavato dal modello V3 (curva rossa tratteggiata), in tre differenti casi di severità della stenosi aortica.

Gli scostamenti tra le curve di pressione del ventricolo sinistro che si osservano in questo caso, rispetto al modello V3, sono molto più evidenti del caso precedente e inoltre si possono vedere anche degli scostamenti maggiori rispetto al caso per $k = 2.5\%$ nell'andamento della portata, che però mantiene sempre un'area sostanzialmente pari a 70 mL; si riporta in figura 5.1.3 il caso per $k = 12.5\%$, dove si evidenziano maggiormente le differenze tra i due modelli.

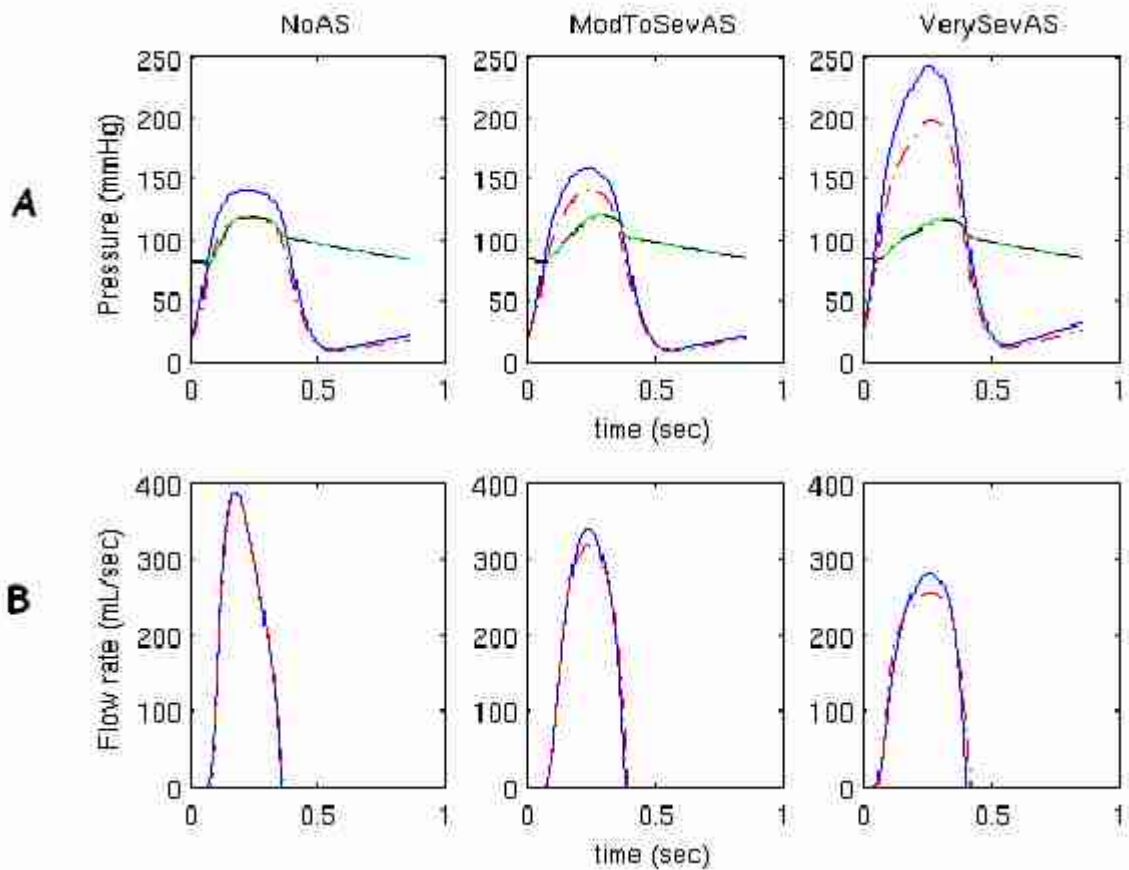


Fig. 5.1.3. A: Andamenti della pressione del ventricolo sx e aortica nel modello DV3 con $k = 12.5\%$ (curve blu e verde) confrontati con gli andamenti della pressione del ventricolo sx e aortica ricavati dal modello V3 (curve rossa tratteggiata e nera tratteggiata), in tre differenti casi di severità della stenosi aortica.

B: Andamento della portata nel modello DV3 con $k=12.5\%$ (curva blu) confrontato con l'andamento della portata ricavato dal modello V3 (curva rossa tratteggiata), in tre differenti casi di severità della stenosi aortica.

Risulta quindi evidente dai risultati grafici sopra riportati che anche la velocità di apertura e chiusura della valvola influenza l'andamento delle pressioni durante il ciclo cardiaco; infatti per valori di k più elevati, cioè al diminuire della velocità di apertura e chiusura dei lembi valvolari e quindi all'aumentare della severità della stenosi aortica, gli andamenti delle pressioni e della portata trovati utilizzando il modello DV3 si discostano maggiormente dagli andamenti trovati nel modello V3.

Un'osservazione importante che è possibile fare per tutti i tre casi visti sopra (cioè per $k = 2.5\%$, 7.5% e 12.5%) è che l'andamento della pressione aortica risulta pressoché invariato rispetto all'andamento della stessa pressione trovato

nel modello V3. E' possibile spiegare questo fatto osservando che nel modello V3 e anche nel modello DV3, la pressione aortica viene calcolata a partire dalla portata (equazione 3.2.10 del modello Windkessel); dato che la portata ricavata nel modello DV3 presenta un andamento molto simile a quello calcolato nel modello V3, anche la pressione aortica riflette questo andamento presentando pochissime differenze da un modello all'altro.

È interessante osservare come variano i valori di picco della portata, della pressione ventricolare e della pressione aortica sia al diminuire del valore medio di *EOA* che all'aumentare del valore di *k*. In figura 5.1.4 si riportano in funzione del valore di *EOA* medio, i valori di picco della portata, per i diversi valori di *k* considerati.

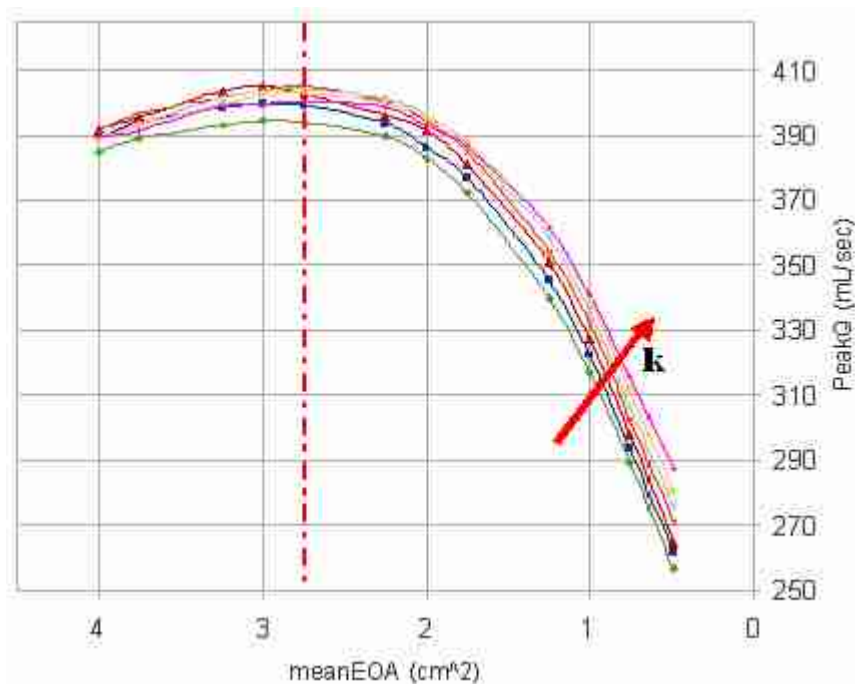


Fig. 5.1.4. Andamento del valore di picco della portata all'aumentare della severità della stenosi; curva verde: $k=0$; curva blu: $k=2.5\%$; curva rossa: $k=5\%$; curva arancione: $k=7.5\%$; curva azzurra: $k=10\%$ curva gialla: $k=12.5\%$; curva rosa: $k=15\%$.

Dalla figura 5.1.4 si evince che all'aumentare della severità della stenosi, in generale, il valore di picco della portata decresce notevolmente. Interessante osservare che per valori medi di *EOA* > di 2.75 cm^2 (caso non stenotico), il valore di picco della portata anziché diminuire aumenta leggermente; sembrerebbe quindi che la pompa cardiaca per un lieve restringimento

dell'orifizio valvolare anziché diminuire la sua portata, tenda ad aumentarla, diminuendo di conseguenza il valore di picco della pressione del ventricolo sinistro (figura 5.1.5): potrebbe essere quindi un primo meccanismo di compenso dell'alterazione causata da un lieve restringimento dell'orifizio; d'altra parte però non viene riportato in nessun articolo di letteratura visto un tale comportamento del cuore. Secondo quanto riportato dalle linee guida⁽¹⁴⁾, una valvola aortica si definisce sana se la sua area è maggiore di 2 cm^2 : verrebbe quindi anche da pensare che questo risultato anomalo sia dovuto al fatto di aver preso un valore per l'area della valvola aortica nel modello V3 troppo elevato; un recente studio di Capps et al. (2000)⁽⁴⁵⁾, riporta però che per un uomo adulto il diametro della valvola aortica è di circa $23,1 \pm 2,0 \text{ mm}$, che quindi corrisponde ad un'area di circa 4 cm^2 , e quindi risulta corretta l'assunzione fatta per il modello V3. Si può anche pensare, visti i risultati, che il modello V3 non sia in grado di simulare adeguatamente l'emodinamica valvolare in assenza di stenosi aortica, quindi per un valor medio di *EOA* compreso tra i 4 e i 2 cm^2 .

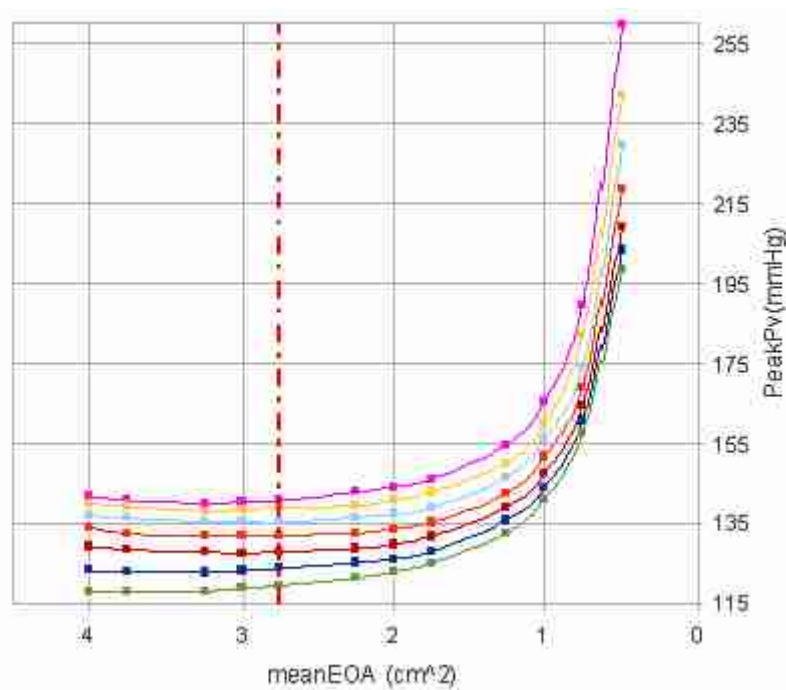


Fig. 5.1.5. Andamento del picco di pressione del ventricolo sinistro all'aumentare della severità della stenosi; curva verde: $k=0$; curva blu: $k=2.5\%$; curva rossa: $k=5\%$; curva arancione: $k=7.5\%$; curva azzurra: $k=10\%$ curva gialla: $k=12.5\%$; curva rosa: $k=15\%$.

Vediamo ora il comportamento del picco di pressione del ventricolo sinistro all'aumentare del valore di k (figura 5.1.6). Per tutti i valori medi di EOA assunti si osserva che il valore di picco della pressione del ventricolo sinistro calcolato aumenta; in particolare, è possibile notare che nel caso di stenosi aortica severa, al diminuire della velocità di apertura e chiusura dei lembi della valvola, il valore di picco assume valori che crescono in maniera molto più rapida rispetto agli altri casi; ciò è messo in evidenza in figura 5.1.6 osservando la pendenza molto più elevata della curva per $meanEOA = 0.5 \text{ cm}^2$ (curva gialla).

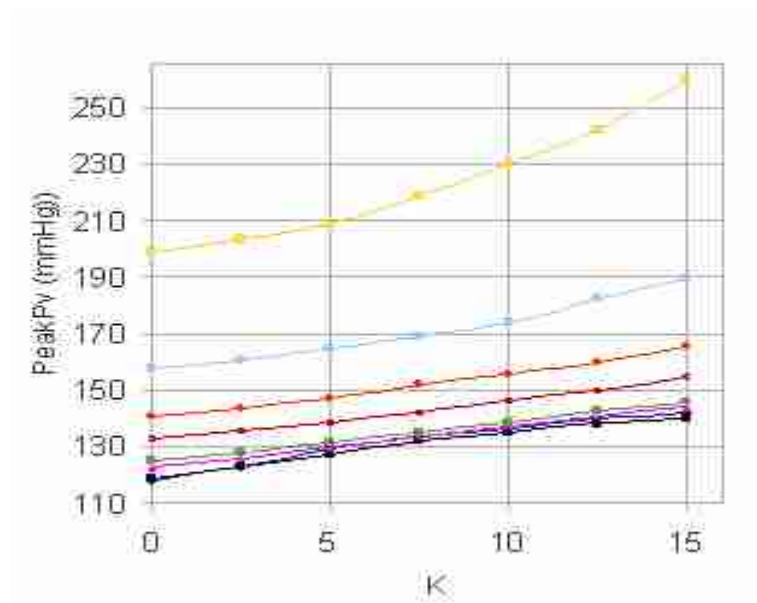


Fig. 5.1.6. Andamento del picco di pressione del ventricolo sinistro all'aumentare del valore di k ; curva blu: $meanEOA = 4 \text{ cm}^2$; curva nera: $meanEOA = 3 \text{ cm}^2$; curva rosa: $meanEOA = 2 \text{ cm}^2$; curva verde: $meanEOA = 1.75 \text{ cm}^2$; curva rossa: $meanEOA = 1.25 \text{ cm}^2$; curva arancione: $meanEOA = 1 \text{ cm}^2$; curva azzurra: $meanEOA = 0.75 \text{ cm}^2$; curva gialla: $meanEOA = 0.5 \text{ cm}^2$.

Per quanto riguarda l'andamento del picco di portata in funzione di k , figura 5.1.7, è interessante osservare che il decremento del valore di picco è contrastato dall'effetto della velocità di apertura e chiusura; infatti è possibile notare che, per un assegnato valore di EOA medio, la portata di picco è maggiore per velocità valvolari minori.

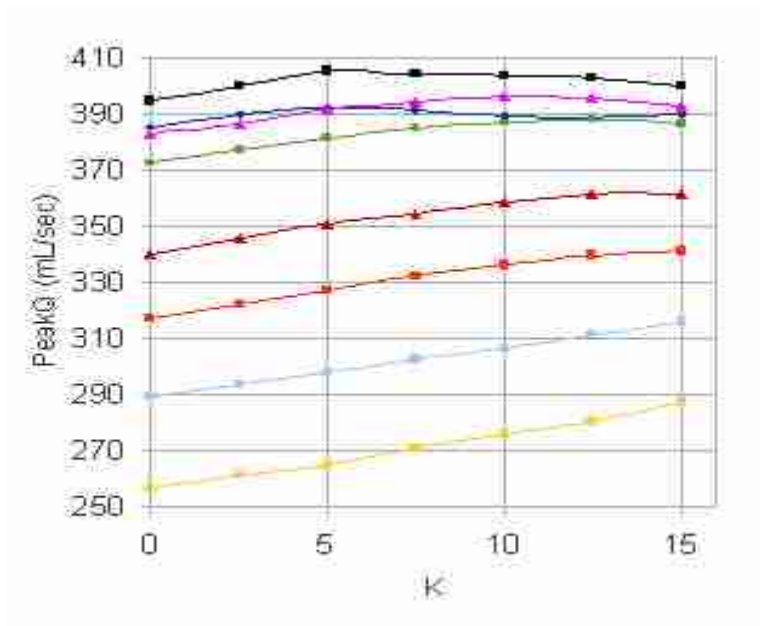


Fig. 5.1.7. Andamento del picco di portata all'aumentare del valore di k ; curva blu: $meanEOA = 4 \text{ cm}^2$; curva nera: $meanEOA = 3 \text{ cm}^2$; curva rosa: $meanEOA = 2 \text{ cm}^2$; curva verde: $meanEOA = 1.75 \text{ cm}^2$; curva rossa: $meanEOA = 1.25 \text{ cm}^2$; curva arancione: $meanEOA = 1 \text{ cm}^2$; curva azzurra: $meanEOA = 0.75 \text{ cm}^2$; curva gialla: $meanEOA = 0.5 \text{ cm}^2$.

In figura 5.1.7 risulta molto evidente il comportamento anomalo del valore di picco della portata, citato sopra, per $meanEOA = 4 \text{ cm}^2$ (curva blu).

Per quanto riguarda il comportamento di picco della pressione aortica, il risultato che otteniamo è interessante; infatti dalle figure 5.1.8 e 5.1.9, risulta evidente che in presenza di stenosi, seppur lieve, una delle funzioni cardiache, cioè la capacità di generare una pressione aortica sufficiente al flusso ematico sistemico, è interessata dalla patologia. Tuttavia, l'entità della diminuzione della pressione aortica di picco è comunque trascurabile, poiché dell'ordine di qualche mmHg ; inoltre la figura 5.1.9 mette in evidenza come il valore di k non influenzi significativamente tale grandezza (le variazioni sono dell'ordine dei 2 mmHg).

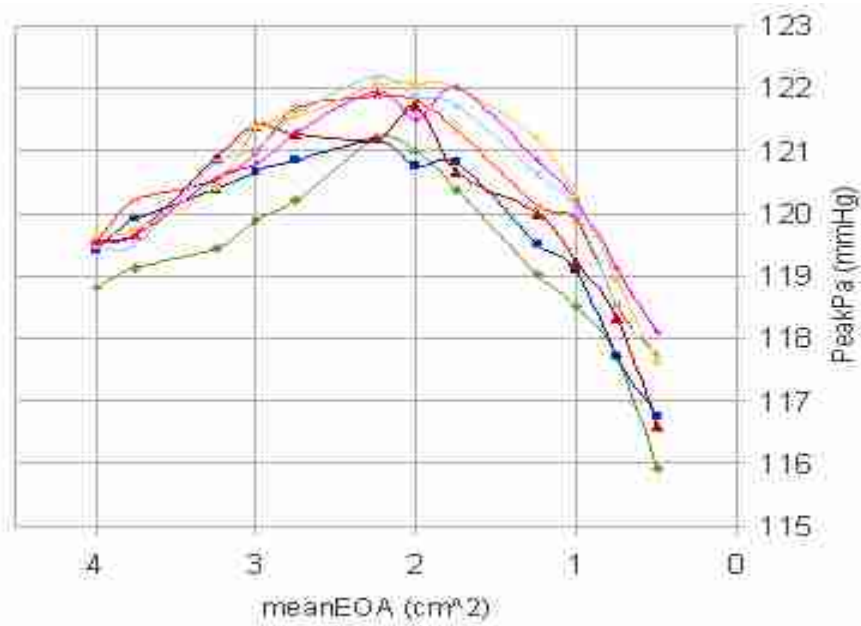


Fig. 5.1.8. Andamento del picco di pressione aortica all'aumentare della severità della stenosi; curva verde: $k=0$; curva blu: $k=2.5\%$; curva rossa: $k=5\%$; curva arancione: $k=7.5\%$; curva azzurra: $k=10\%$ curva gialla: $k=12.5\%$; curva rosa: $k=15\%$.

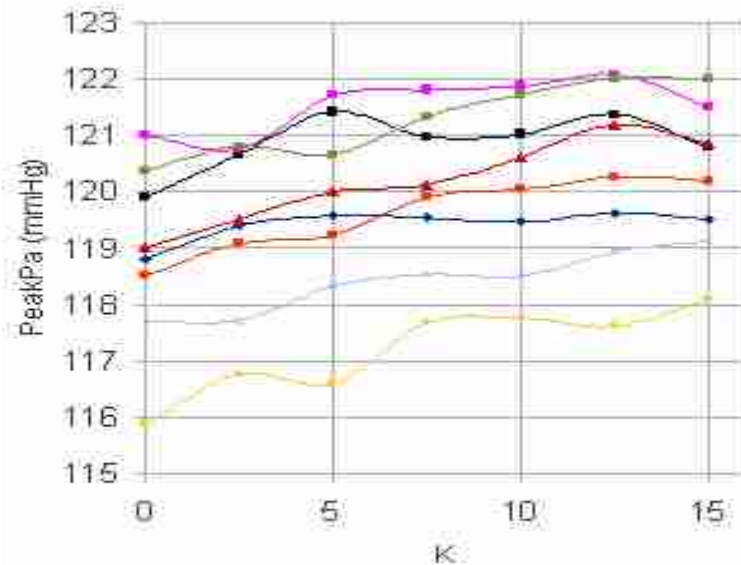


Fig. 5.1.9. Andamento del picco di pressione aortica all'aumentare del valore di k ; curva blu: $\text{meanEOA} = 4 \text{ cm}^2$; curva nera: $\text{meanEOA} = 3 \text{ cm}^2$; curva rosa: $\text{meanEOA} = 2 \text{ cm}^2$; curva verde: $\text{meanEOA} = 1.75 \text{ cm}^2$; curva rossa: $\text{meanEOA} = 1.25 \text{ cm}^2$; curva arancione: $\text{meanEOA} = 1 \text{ cm}^2$; curva azzurra: $\text{meanEOA} = 0.75 \text{ cm}^2$; curva gialla: $\text{meanEOA} = 0.5 \text{ cm}^2$.

Si riportano di seguito i grafici degli andamenti del salto di pressione netto medio, durante l'eiezione.

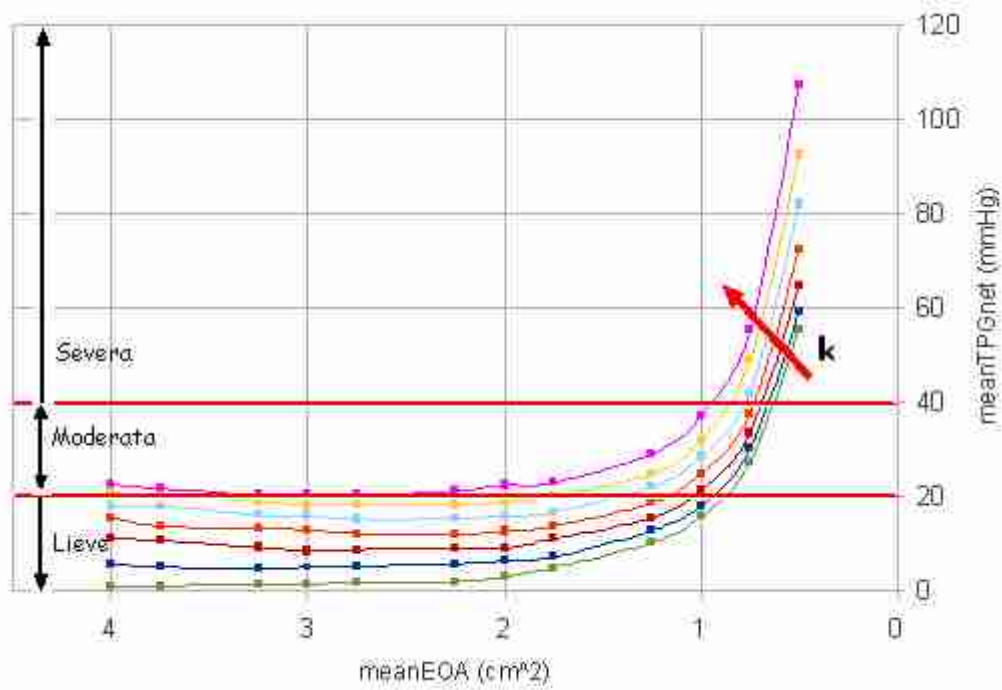


Fig. 5.1.10. Andamento del salto di pressione netto all'aumentare della severità della stenosi; curva verde: $k=0$; curva blu: $k=2.5\%$; curva rossa: $k=5\%$; curva arancione: $k=7.5\%$; curva azzurra: $k=10\%$ curva gialla: $k=12.5\%$; curva rosa: $k=15\%$.

In figura 5.1.10 vengono evidenziati anche gli intervalli per valutare la severità della stenosi aortica riportati nelle linee guida⁽¹⁴⁾; le linee guida riportano che una stenosi si definisce severa se l'area EOA risulta minore di 1 cm^2 e il salto di pressione netto ha valori maggiori di 40 mmHg ; considerando questa informazione e andando ad osservare la figura 5.1.10 risulta evidente che per $meanEOA < \text{di } 1 \text{ cm}^2$, e $k < 10\%$ vi è una discordanza tra i risultati ottenuti; cioè casi che andrebbero considerati severi secondo il valore di EOA , risultano invece moderati secondo il valor medio del salto di pressione netto, fatto che si può osservare anche in figura 5.1.11.

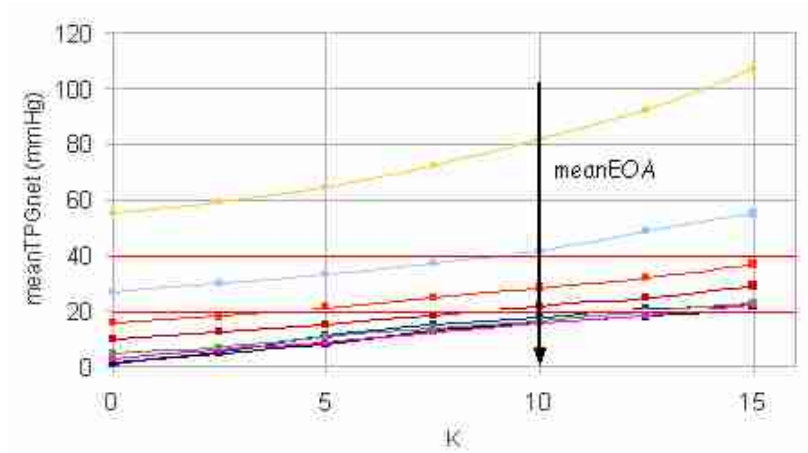


Fig. 5.1.11. Andamento del salto di pressione netto all'aumentare del valore di k ; curva blu: $\text{meanEOA} = 4 \text{ cm}^2$; curva nera: $\text{meanEOA} = 3 \text{ cm}^2$; curva rosa: $\text{meanEOA} = 2 \text{ cm}^2$; curva verde: $\text{meanEOA} = 1.75 \text{ cm}^2$; curva rossa: $\text{meanEOA} = 1.25 \text{ cm}^2$; curva arancione: $\text{meanEOA} = 1 \text{ cm}^2$; curva azzurra: $\text{meanEOA} = 0.75 \text{ cm}^2$; curva gialla: $\text{meanEOA} = 0.5 \text{ cm}^2$.

Risulta quindi evidente, dai risultati visti sopra, che anche la velocità di apertura e chiusura della valvola influenza notevolmente la valutazione del grado di severità della stenosi aortica in funzione del salto di pressione netto, ed è quindi un parametro che andrebbe tenuto in considerazione ai fini di una corretta valutazione della patologia.

Si riportano infine, alcune osservazioni riguardanti un'altra grandezza importante, cioè il periodo di eiezione.

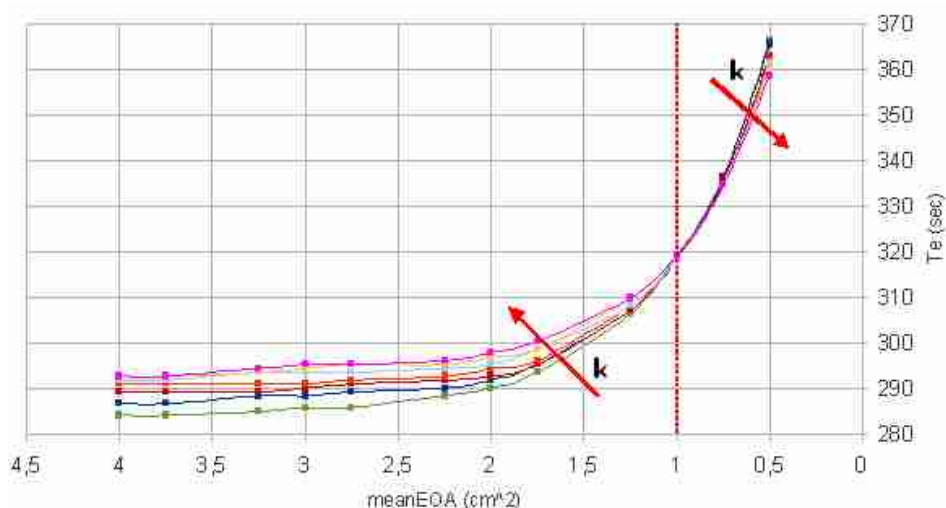


Fig. 5.1.12. Andamento del periodo di eiezione all'aumentare della severità della stenosi; curva verde: $k=0$; curva blu: $k=2.5\%$; curva rossa: $k=5\%$; curva arancione: $k=7.5\%$; curva azzurra: $k=10\%$; curva gialla: $k=12.5\%$; curva rosa: $k=15\%$.

Dalla figura 5.1.12 si evince che il periodo di eiezione per $meanEOA > 1 \text{ cm}^2$ tende ad aumentare sia al diminuire del valor medio di EOA sia all'aumentare del valore di k , quindi con l'aggravarsi delle condizioni; successivamente per $meanEOA < 1 \text{ cm}^2$, cioè per stenosi aortica severa, il periodo di eiezione aumenta al diminuire del valor medio di EOA mentre diminuisce al diminuire della velocità di apertura e chiusura dei lembi. Quest'ultimo fatto è messo in evidenza soprattutto nel grafico di figura 5.1.13 dove per $meanEOA > 1 \text{ cm}^2$, la curva (k, Te) presenta pendenza positiva, per $meanEOA = 1 \text{ cm}^2$ è a pendenza pressoché costante ed infine, per $meanEOA < 1 \text{ cm}^2$ la curva presenta una pendenza negativa. Sembrerebbe dunque che, in presenza di stenosi severa, al diminuire della velocità di apertura e chiusura dei lembi, anche il periodo di eiezione diventi minore; una spiegazione possibile potrebbe essere (come riportato in letteratura da Weessler et al.(1968)⁽⁵⁵⁾) che con l'aggravarsi delle condizioni fisiologiche del ventricolo sinistro, vi sia un aumento della durata della fase di pre-eiezione, cioè un aumento della durata della fase di contrazione isovolumetrica e di conseguenza una fase di eiezione di durata minore, al fine di garantire comunque un SV costante.

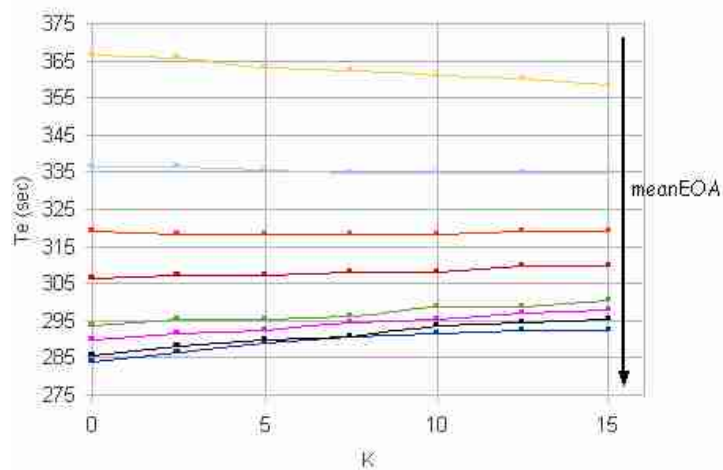


Fig. 5.1.13. Andamento del periodo di eiezione all'aumentare del valore di k ; curva blu: $meanEOA = 4 \text{ cm}^2$; curva nera: $meanEOA = 3 \text{ cm}^2$; curva rosa: $meanEOA = 2 \text{ cm}^2$; curva verde: $meanEOA = 1.75 \text{ cm}^2$; curva rossa: $meanEOA = 1.25 \text{ cm}^2$; curva arancione: $meanEOA = 1 \text{ cm}^2$; curva azzurra: $meanEOA = 0.75 \text{ cm}^2$; curva gialla: $meanEOA = 0.5 \text{ cm}^2$.

5.2 Cicli pressione-volume ventricolari

Si riportano di seguito i grafici ottenuti simulando il ciclo PV sia col modello V3 ($k = 0$) che col modello DV3 ($k \neq 0$), in particolare per $k = 2.5, 7.5$ e 12.5% .

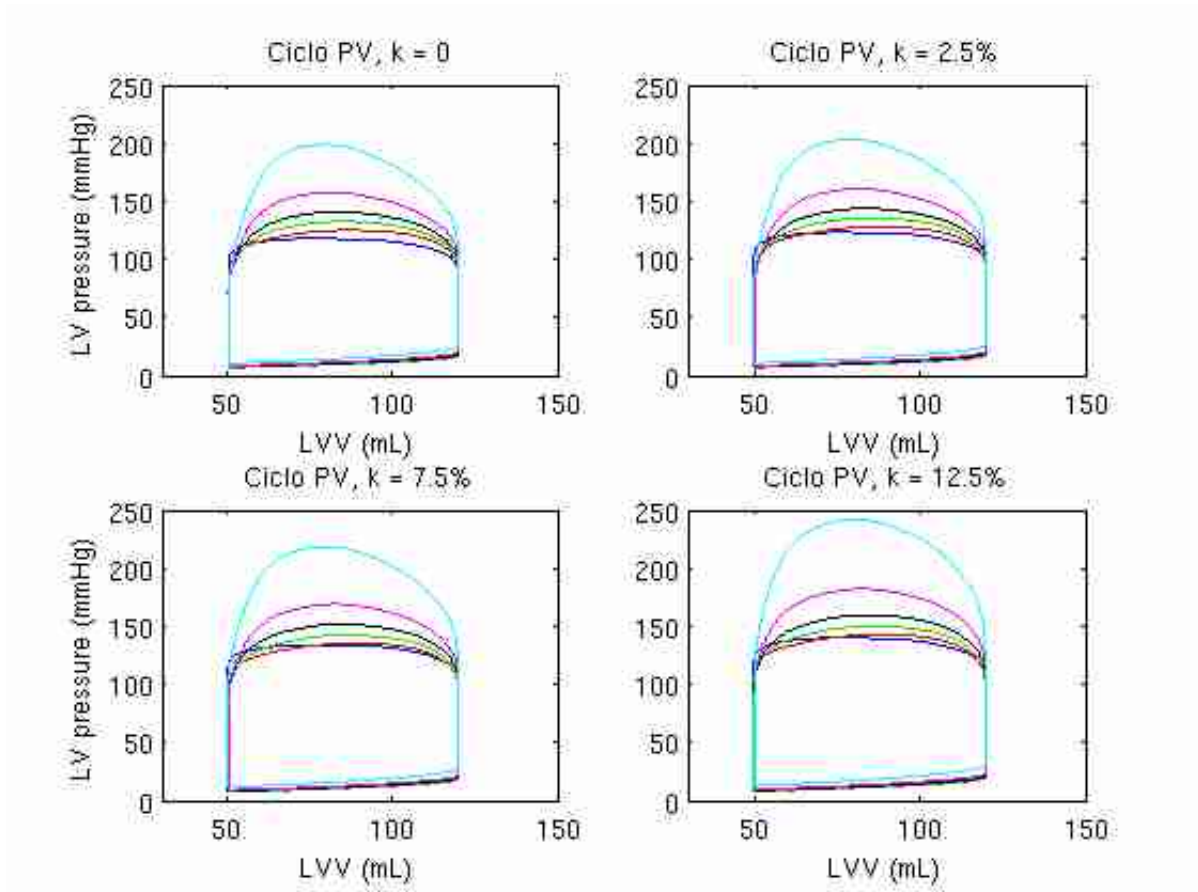


Fig. 5.2.1. Cicli PV per diversi valori di k ; curva blu: $\text{meanEOA} = 4 \text{ cm}^2$; curva rossa: $\text{meanEOA} = 1.75 \text{ cm}^2$; curva verde: $\text{meanEOA} = 1.25 \text{ cm}^2$; curva nera: $\text{meanEOA} = 1 \text{ cm}^2$; curva rosa: $\text{meanEOA} = 0.75 \text{ cm}^2$; curva azzurra: $\text{meanEOA} = 0.5 \text{ cm}^2$.

È possibile osservare che, in tutti i casi sopra riportati, con l'aumentare della gravità della stenosi aumenta il valore di picco di pressione del ventricolo sinistro e di conseguenza l'area sottesa dalla curva del ciclo, cioè lo stroke work (SW). In figura 5.2.2, è illustrato l'andamento dello SW rispetto al valor medio di EOA .

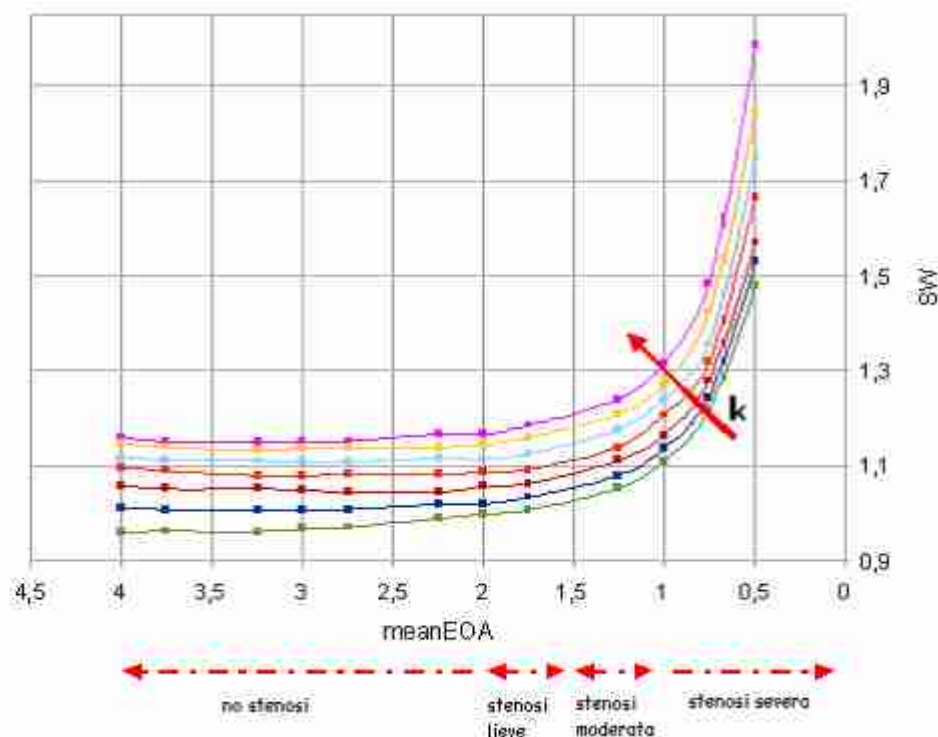


Fig. 5.2.2. Andamento dello *SW* al diminuire del valore di *meanEOA*; curva verde: $k=0$; curva blu: $k=2.5\%$; curva rossa: $k=5\%$; curva arancione: $k=7.5\%$; curva azzurra: $k=10\%$; curva gialla: $k=12.5\%$; curva rosa: $k=15\%$.

Dalla figura 5.2.2 si osserva che per stenosi lieve -moderata il valore dello *SW* cresce lentamente; nel momento in cui invece la stenosi diventa severa si assiste ad una crescita molto più rapida (per *EOA* medio < di 1 cm^2); questo risultato è concorde con quanto viene riportato nell'articolo di Bermejo et al. 2003⁽³¹⁾, che conferma infatti la presenza di un drastico aumento nel valore dello *SW* per stenosi aortica severa.

Dalla figura 5.2.3, in cui viene riportato l'andamento dello *SW* in funzione di k , si evince che il lavoro che il cuore fa ad ogni singolo battito cresce lentamente al diminuire della velocità di apertura dei lembi; in particolare si osserva che il lavoro della pompa cardiaca per valori medi di *EOA* compresi tra 1.75 e 1 cm^2 (stenosi lieve-moderata), all'aumentare di k presenta un andamento pressoché costante, mentre per *EOA* minore di 1 cm^2 e per valori di $k >$ di 7.5% aumenta sempre di più il valore della sua pendenza, il che significa che per stenosi severe

la velocità di apertura dei lembi ha un peso significativo e quindi è un fattore non trascurabile.

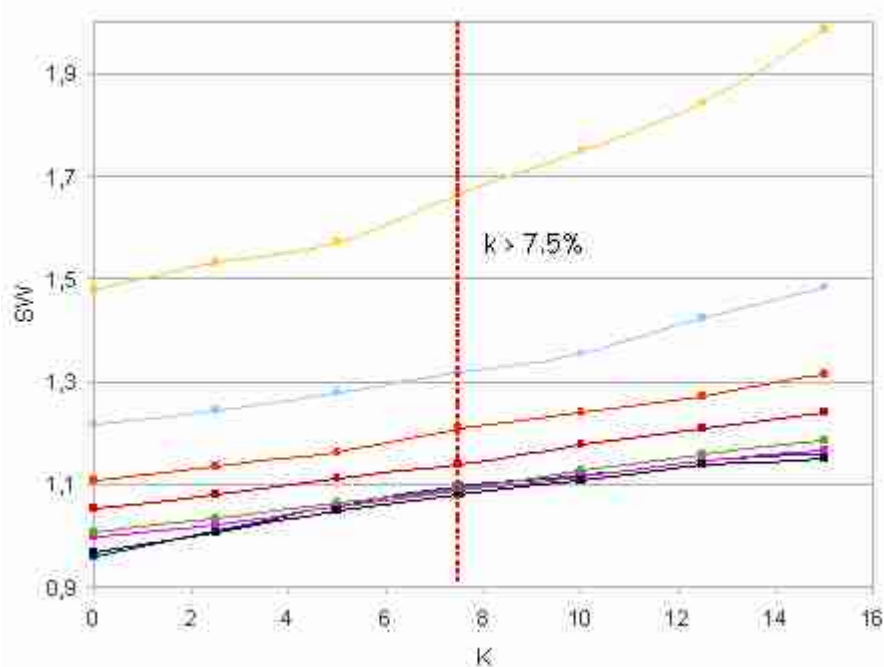


Fig. 5.2.3. Andamento dello SW all'aumentare del valore di k ; curva blu: meanEOA = 4 cm²; curva nera: meanEOA = 3 cm²; curva rosa: meanEOA = 2 cm²; curva verde: meanEOA = 1.75 cm²; curva rossa: meanEOA = 1.25 cm²; curva arancione: meanEOA = 1 cm²; curva azzurra: meanEOA = 0.75 cm²; curva gialla: meanEOA = 0.5 cm².

Dalla figura 5.2.1 si può notare un altro fatto interessante: infatti oltre all'innalzamento del valore di picco della pressione del ventricolo sinistro, è possibile osservare anche l'innalzamento della curva che unisce il punto corrispondente alla pressione nel ventricolo sinistro per un volume ventricolare telediastolico e il punto corrispondente alla pressione nel ventricolo sinistro per un volume ventricolare telesistolico, in altre parole l'innalzamento della curva D-A riportata nelle figure 5.2.4 e 5.2.5; è possibile osservare questo fatto sia aumentando il valore di k , cioè diminuendo la velocità di apertura e chiusura dei lembi valvolari (figura 5.2.4) che diminuendo il valore medio di EOA , cioè al diminuire della dimensione dell'orifizio valvolare (figura 5.2.5).

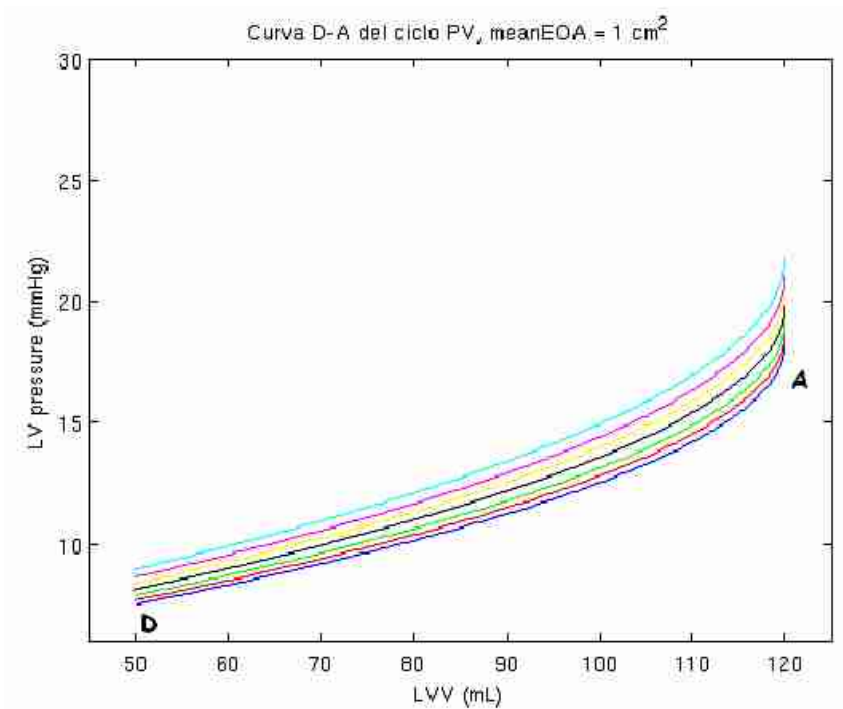


Fig. 5.2.4. Curva D-A del ciclo PV per valor medio di EOA pari a 1cm²; curva blu: k=0; curva rossa: k=2.5%; curva verde: k=5%; curva nera: k=7.5%; curva gialla: k=10% curva rosa: k=12.5%; curva azzurra: k=15%.

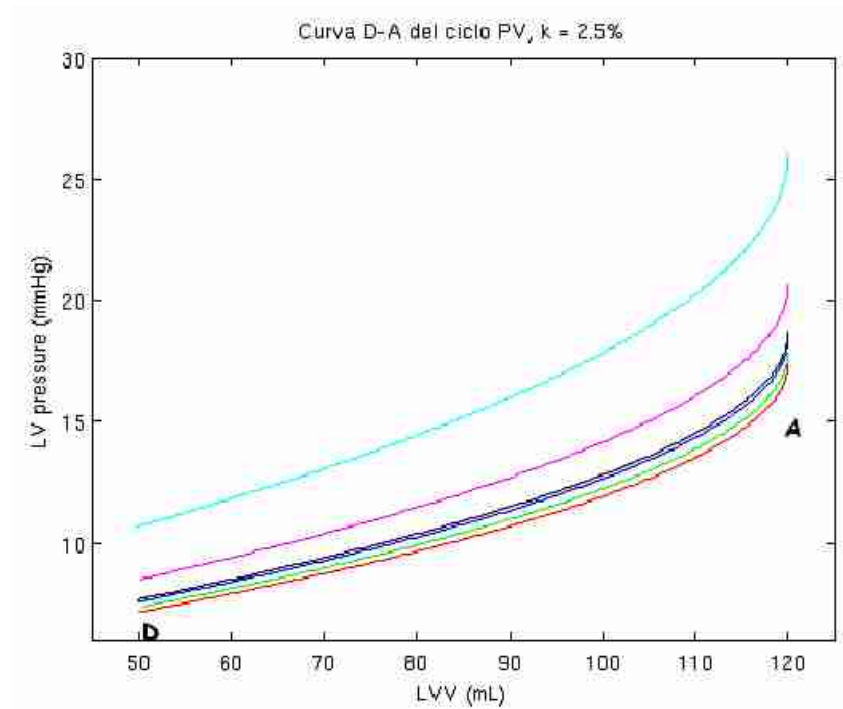


Fig. 5.2.5. Curva D-A del ciclo PV per k=2.5%; curva blu: meanEOA = 4 cm²; curva rossa: meanEOA = 1.75 cm²; curva verde: meanEOA = 1.25 cm²; curva nera: meanEOA = 1 cm²; curva rosa: meanEOA = 0.75 cm²; curva azzurra: meanEOA = 0.5 cm².

Interessante osservare che anche nella figura 5.2.5 si nota lo stesso comportamento anomalo del modello V3 per *EOA* medio pari a 4 cm^2 visto nel paragrafo precedente: la curva D-A infatti per questo caso si trova al di sopra delle curve per *EOA* medio pari a 1.75 e 1.25 cm^2 . Dal confronto tra le figure 5.2.4 e 5.2.5 inoltre è possibile notare che l'innalzamento della curva D-A è molto più accentuato per variazioni nel valor medio dell'area *EOA* piuttosto che per variazioni di velocità di apertura e chiusura dei lembi: il restringimento dell'orifizio valvolare quindi è il fattore che influenza maggiormente le proprietà diastoliche del ventricolo sinistro.

È possibile dare una spiegazione fisiologica all'innalzamento della curva D -A; come visto infatti nel paragrafo 3.1, in presenza di stenosi aortica possono presentarsi delle disfunzioni diastoliche. Infatti per mantenere costante il valore dello stroke volume, e quindi per mantenere il corretto funzionamento della pompa cardiaca, il cuore deve incrementare il lavoro svolto (il valore dello *SW* si alza); ciò provoca la comparsa dell'ipertrofia concentrica, cioè un aumento della massa muscolare del ventricolo sinistro che provoca dunque l'incremento della rigidità della camera. Nel paragrafo 3.1 avevamo definito la rigidità come il rapporto tra la variazione di pressione del ventricolo sinistro sulla corrispondente variazione di volume: vediamo l'andamento in figura 5.2.6 di tale grandezza, in funzione del valor medio di *EOA*.

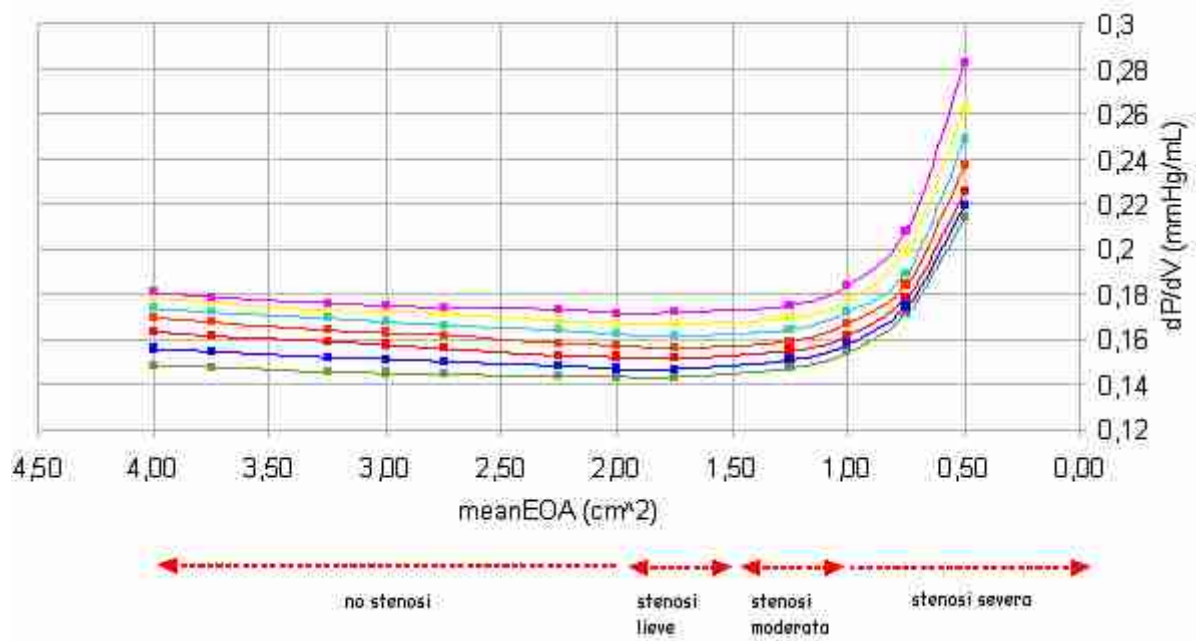


Fig. 5.2.6. Andamento dell'indice di rigidezza al diminuire del valore di meanEOA; curva verde: $k=0$; curva blu: $k=2.5\%$; curva rossa: $k=5\%$; curva arancione: $k=7.5\%$; curva azzurra: $k=10\%$ curva gialla: $k=12.5\%$; curva rosa: $k=15\%$.

Dalla figura 5.2.6 si può notare che per stenosi lieve e moderata l'indice di rigidezza non subisce notevoli cambiamenti, mentre per stenosi severa il suo valore aumenta rapidamente; dalla figura 5.2.7 di evince che la velocità di apertura e chiusura dei lembi, per valori medi di EOA maggiori di 1 cm^2 , non influisce sensibilmente sulla rigidezza, mentre per valori minori di EOA le rette presentano una pendenza crescente già per k pari a 7.5% ; è inoltre evidente il fatto, già sottolineato in precedenza, dell'anomalia di valori ottenuti per valor medio di EOA compreso tra 4 e 2 cm^2 .

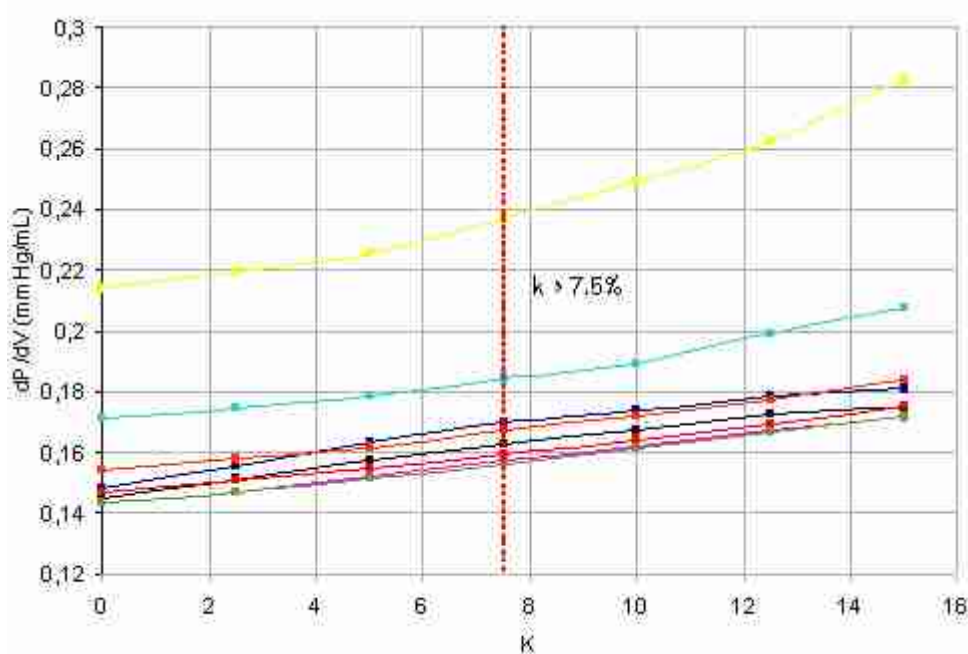


Fig. 5.2.7. Andamento dell'indice di rigidità all'aumentare del valore di k ; curva blu: $\text{meanEOA} = 4 \text{ cm}^2$; curva nera: $\text{meanEOA} = 3 \text{ cm}^2$; curva rosa: $\text{meanEOA} = 2 \text{ cm}^2$; curva verde: $\text{meanEOA} = 1.75 \text{ cm}^2$; curva rossa: $\text{meanEOA} = 1.25 \text{ cm}^2$; curva arancione: $\text{meanEOA} = 1 \text{ cm}^2$; curva azzurra: $\text{meanEOA} = 0.75 \text{ cm}^2$; curva gialla: $\text{meanEOA} = 0.5 \text{ cm}^2$.

Vediamo ora l'andamento di un altro parametro importante ricavato dal modello: E_{max} . Nel paragrafo 3.2 avevamo definito questo parametro come la pendenza della curva ESPVR. In molti lavori di letteratura(46-54) si riporta che E_{max} viene utilizzato come indicatore della contrattilità del ventricolo sinistro; infatti aumenta il suo valore se la contrattilità del ventricolo aumenta, altrimenti diminuisce. I grafici riportati nelle figure 5.2.8 e 5.2.9 danno appunto conferma di questo comportamento, per valor medio di EOA minore di 2 cm^2 (prima infatti presenta un comportamento decrescente già visto in precedenza per altri parametri).

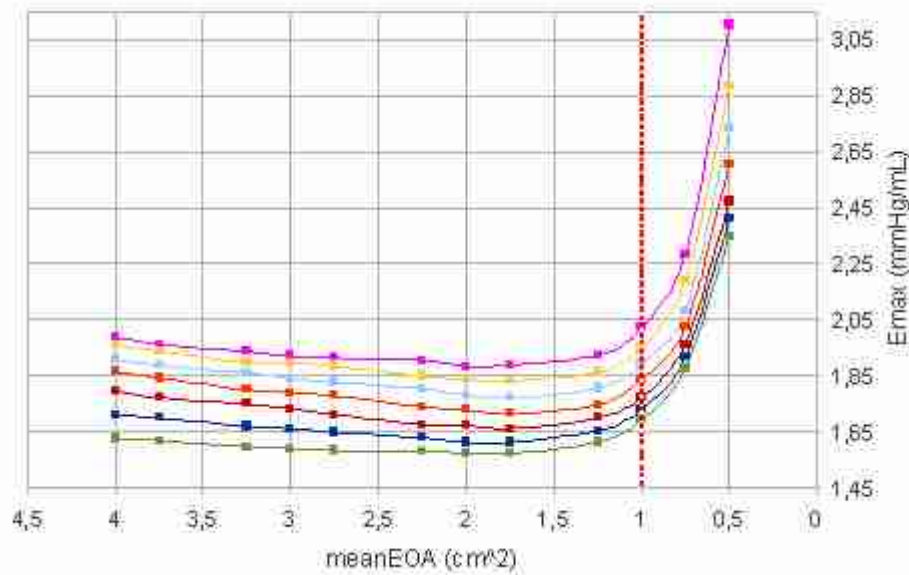


Fig. 5.2.8. Andamento del valore di E_{max} al diminuire del valore di meanEOA; curva verde: $k=0$; curva blu: $k=2.5\%$; curva rossa: $k=5\%$; curva arancione: $k=7.5\%$; curva azzurra: $k=10\%$; curva gialla: $k=12.5\%$; curva rosa: $k=15\%$.

In figura 5.2.8 è possibile osservare un forte aumento della pendenza delle curve per EOA medio $<$ di 1 cm^2 ; quindi, con l'aggravarsi della stenosi aortica, il cuore per mantenere uno stroke volume pressoché costante aumenta la sua contrattilità.

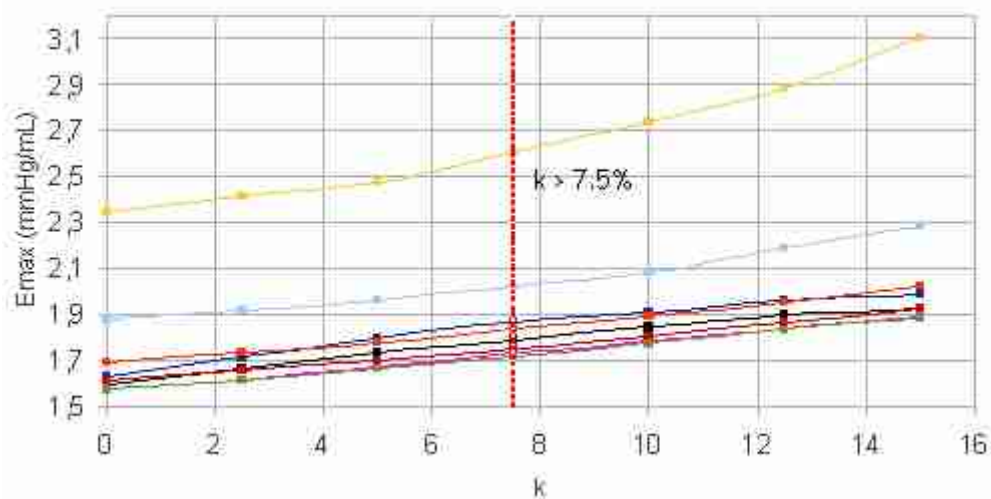


Fig. 5.2.9. Andamento del valore di E_{max} all'aumentare del valore di k ; curva blu: meanEOA = 4 cm^2 ; curva nera: meanEOA = 3 cm^2 ; curva rosa: meanEOA = 2 cm^2 ; curva verde: meanEOA = 1.75 cm^2 ; curva rossa: meanEOA = 1.25 cm^2 ; curva arancione: meanEOA = 1 cm^2 ; curva azzurra: meanEOA = 0.75 cm^2 ; curva gialla: meanEOA = 0.5 cm^2 .

Il valore di E_{\max} , per $k < 7.5\%$ non presenta notevoli scostamenti, e questo implica che non è influenzato in maniera rilevante dalla velocità di apertura e chiusura dei lembi. Per valori di $k > 7.5\%$ invece, soprattutto per stenosi severa, le curve (k, E_{\max}) presentano una pendenza notevolmente aumentata, di conseguenza la contrattilità del ventricolo aumenta con l'aggravarsi delle condizioni.

5.3 Applicazione del modello DV3 a casi reali

In questo paragrafo sono riportati i risultati ottenuti alimentando il modello DV3 con andamenti di *EOA* nel tempo misurati. In particolare, è stata digitalizzata la figura 2 dell'articolo di Beauchesne et al. (2003)⁽²⁴⁾, che riportava appunto l'andamento di *EOA* sia per un soggetto stenotico che per un soggetto sano.

Come nei casi testati nei precedenti paragrafi, nella simulazione è stato utilizzato uno *SV* pari a 70 mL; è stato inoltre utilizzato nel modello V3 il valor medio di *EOA* (ricavata dalla digitalizzazione) come parametro di input per poter poi confrontare i risultati con quelli ottenuti dal modello DV3.

Si riportano in figura 5.3.1 gli andamenti di *EOA* digitalizzati e i rispettivi valori medi, sia per un soggetto sano che per un soggetto stenotico.

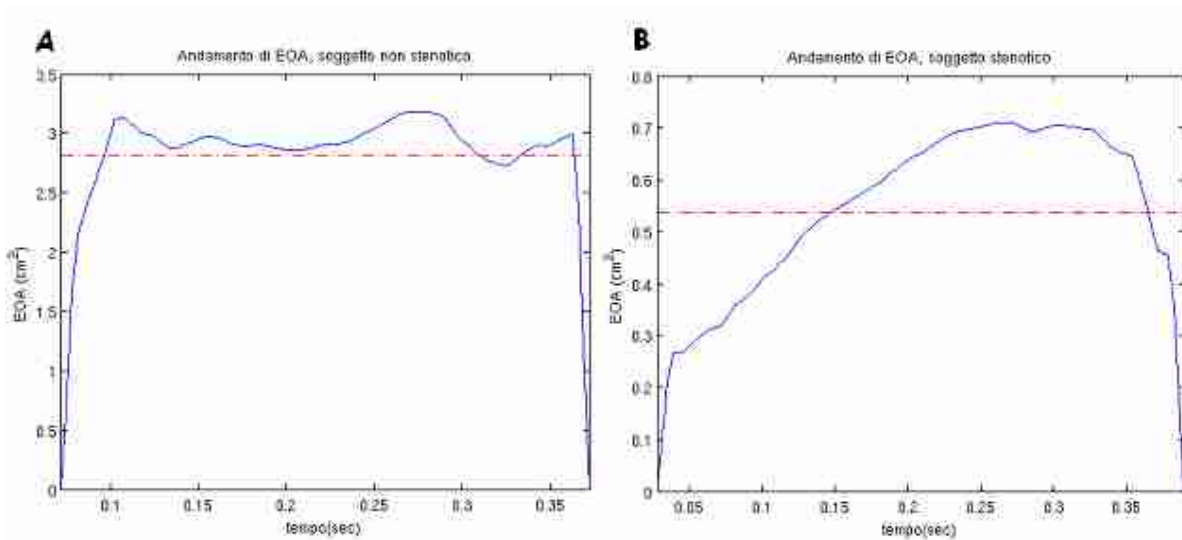


Fig. 5.3.1. A: andamento di *EOA* (curva blu) per un soggetto non stenotico e rispettivo valor medio (curva rossa tratteggiata).
B: andamento di *EOA* (curva blu) per un soggetto stenotico e rispettivo valor medio (curva rossa tratteggiata).

Vediamo innanzitutto i risultati ottenuti nel caso di un soggetto non stenotico; si riportano in tabella 5.3.1 i valori di alcune grandezze calcolate nel modello V3 e nel modello DV3.

	Te (sec)	SW (J)	E_{max} (mmHg/mL)	PeakPv (mmHg)	PeakPa (mmHg)	PeakQ (mL/sec)	$\left(\frac{\Delta p}{\gamma}\right)_{netto}$
DV3	290.0043	1.0348	1.6997	127.0177	120.8592	400.6943	7.9374
V3	285.7143	0.9696	1.5847	119.3143	120.1798	394.1507	1.3995

Tabella 5.3.1.

Sono riportati in figura 5.3.2 l'andamento delle pressioni, della portata e il corrispondente ciclo PV.

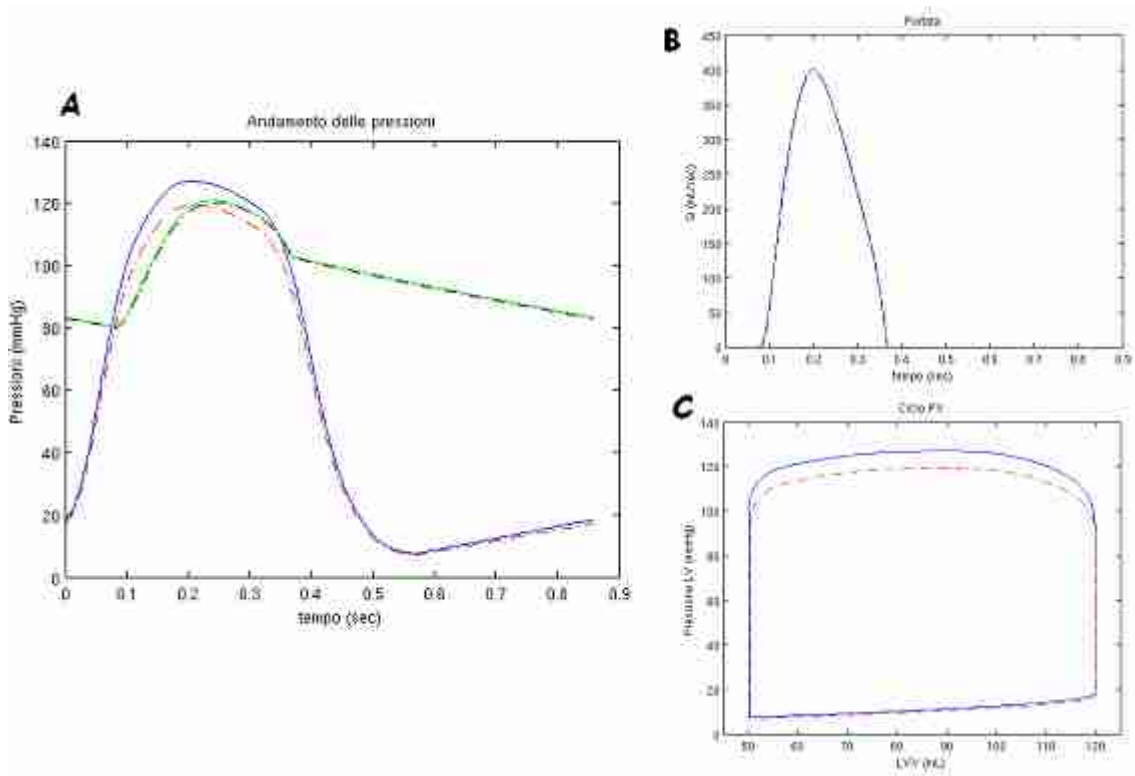


Fig. 5.3.2. A: Andamento delle pressioni ventricolare e aortica nel modello DV3 (rispettivamente curve blu e verde) e nel modello V3 (rispettivamente curve rossa e nera tratteggiate) per un soggetto sano.

B: Andamento della portata nel modello DV3 (curva blu) e nel modello V3 (curva rossa tratteggiate) per un soggetto sano.

C: Ciclo PV nel modello DV3 (curva blu) e nel modello V3 (curva rossa tratteggiate) per un soggetto sano.

È possibile osservare che le maggiori differenze tra i risultati ottenuti dai due modelli sono nel valore di picco della pressione ventricolare (fatto che è messo in evidenza sia nel grafico A di figura 5.3.2, che nel grafico C sempre di figura 5.3.2).

Si riportano ora la tabella e i grafici relativi al confronto tra i due modelli per un soggetto stenotico.

	Te (sec)	SW (J)	E_{\max} (mmHg/mL)	PeakPv (mmHg)	PeakPa (mmHg)	PeakQ (mL/sec)	$\left(\frac{\Delta p}{\gamma}\right)_{\text{netto}}$
DV3	350.9224	2.4495	4.0631	324.5305	118.1192	282.1541	160.8811
V3	361.2184	1.4267	2.2483	189.6857	116.5201	262.2213	44.8925

Tabella 5.3.2.

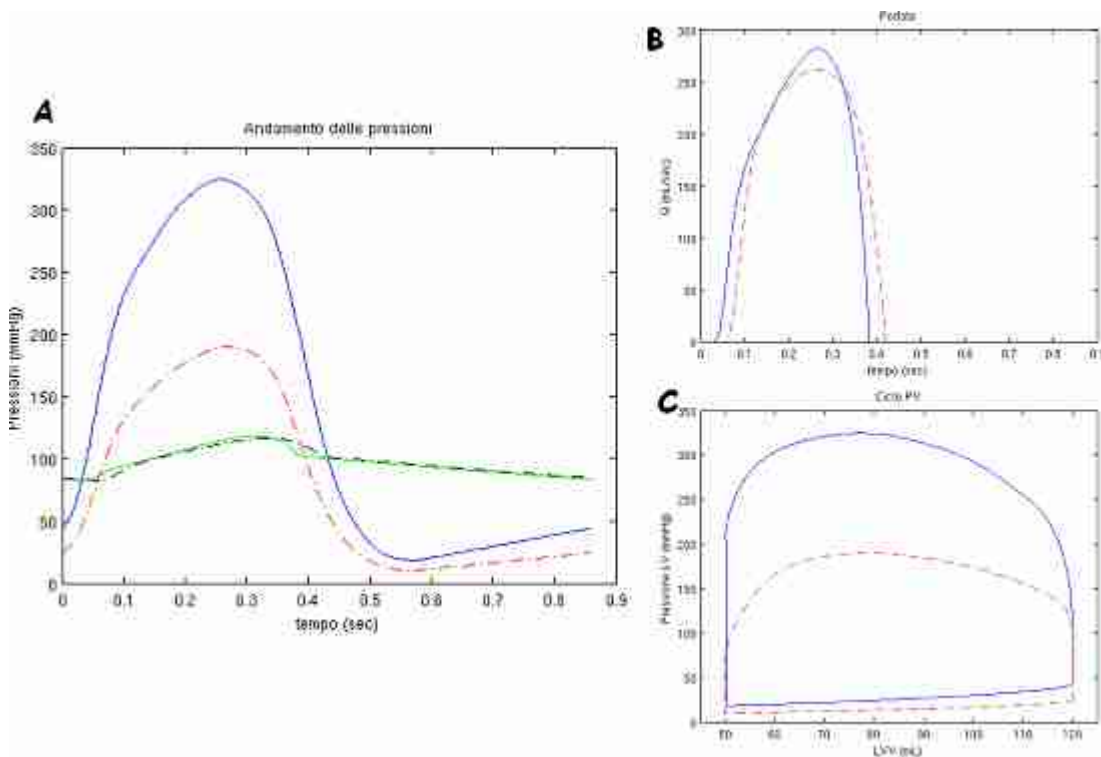


Fig. 5.3.3. A: Andamento delle pressioni ventricolare e aortica nel modello DV3 (rispettivamente curve blu e verde) e nel modello V3 (rispettivamente curve rossa e nera tratteggiate) per un soggetto stenotico.

B: Andamento della portata nel modello DV3 (curva blu) e nel modello V3 (curva rossa tratteggiata) per un soggetto stenotico.

C: Ciclo PV nel modello DV3 (curva blu) e nel modello V3 (curva rossa tratteggiata) per un soggetto stenotico.

Nel caso di un soggetto stenotico è evidente come la forma d'onda assunta per *EOA* (soprattutto la velocità in fase di apertura dei lembi valvolari) incida notevolmente sui risultati del modello; il picco di pressione ventricolare risultante dai due modelli è notevolmente differente, ma non solo, anche la

portata e la pressione aortica che per un soggetto sano non presentavano praticamente nessuna differenza tra i due modelli, per un soggetto stenotico presentano andamenti con differenze molto più marcate.

Il valore dello SW calcolato aumenta notevolmente e anche E_{\max} , ad indicare un maggior lavoro della pompa del cuore ed una maggiore contrattilità; ci si chiede però se questi risultati abbiano senso dal punto di vista fisiologico.

In generale nella letteratura (56-66) viene riportato come massimo valore di picco della pressione ventricolare in presenza di stenosi aortica un valore di circa 250 mmHg ad eccezione del lavoro di Dexter et al.(1959)⁽⁶²⁾ che riporta circa 300 mmHg. Sono, questi, valori sensibilmente inferiori rispetto a quanto calcolato nel presente paragrafo. Per quanto riguarda poi, il salto di pressione netto medio, i risultati di letteratura riportano un valore massimo di circa 100 mmHg, ma non oltre, mentre il modello DV3 applicato al caso qui in esame produce un valore d'oltre il 50% superiore.

Ci si chiede, visti i risultati ottenuti, se una possibile causa di tali valori anomali possa essere legata all'aver imposto il valore fissato dello SV . In particolare, è infatti possibile che anche in presenza di una stenosi aortica severa la pompa cardiaca sia in grado di produrre uno SV pari a 70 mL? O, piuttosto, è più ragionevole pensare che per stenosi aortica grave il cuore non riesca più a mantenere il suddetto valore di SV ?

Per indagare tale ipotesi il modello DV3 ed il modello V3 sono stati entrambi applicati senza fissare il valore dello SV , ancora utilizzando come parametro di ingresso la forma d'onda di EOA digitalizzata dall'articolo di Beauchesne⁽²⁴⁾, ovvero il corrispondente valore medio, per soggetto sano e per soggetto malato.

In figura 5.3.4 sono riportati i risultati ottenuti per il soggetto sano e in tabella 5.3.3 i valori dei principali parametri.

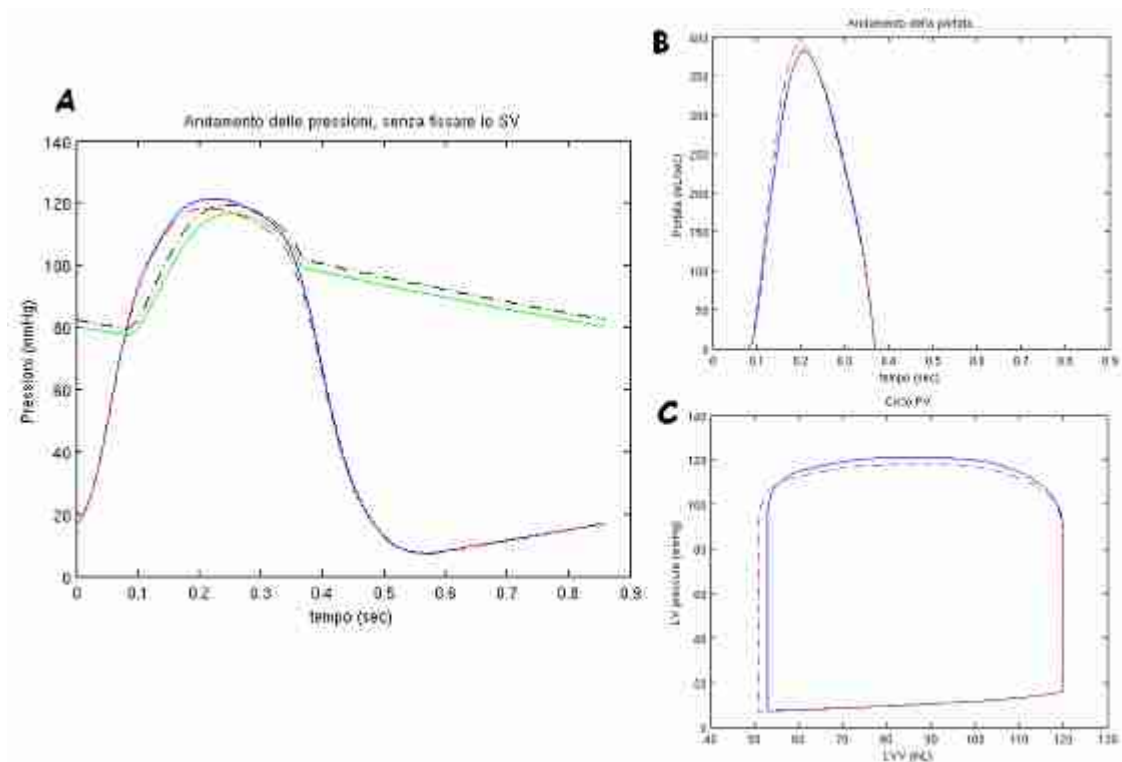


Fig. 5.3.4. A: Andamento delle pressioni ventricolare e aortica nel modello DV3 (rispettivamente curve blu e verde) e nel modello V3 (rispettivamente curve rossa e nera tratteggiate) per un soggetto sano, senza fissare il valore di SV .
B: Andamento della portata nel modello DV3 (curva blu) e nel modello V3 (curva rossa tratteggiata) per un soggetto sano, senza fissare il valore di SV .
C: Ciclo PV nel modello DV3 (curva blu) e nel modello V3 (curva rossa tratteggiata) per un soggetto sano, senza fissare il valore di SV .

	Te (sec)	SW (J)	SV (mL)	PeakPv (mmHg)	PeakPa (mmHg)	PeakQ (mL/sec)	$\left(\frac{\Delta p}{\gamma}\right)_{netto}$
DV3	288.2883	0.9499	67.0871	121.2977	116.5354	382.4322	6.6714
V3	285.7143	0.9543	69.0913	118.2368	119.4241	390.4813	1.1233

Tabella 5.3.3.

È possibile osservare che, sebbene non sia stato fissato il valore dello SV , in entrambi i casi il valore che si ottiene è vicino ai 70 mL e i valori dei parametri sono pressoché simili a quelli riportati in tabella 5.3.1: per un soggetto sano quindi non vi sono sostanziali differenze.

Si riportano poi in figura 5.3.5 e in tabella 5.3.4 i risultati ottenuti per un soggetto stenotico, sempre non fissando il valore di SV : in questo caso vi sono differenze rilevanti rispetto ai risultati con lo SV fissato.

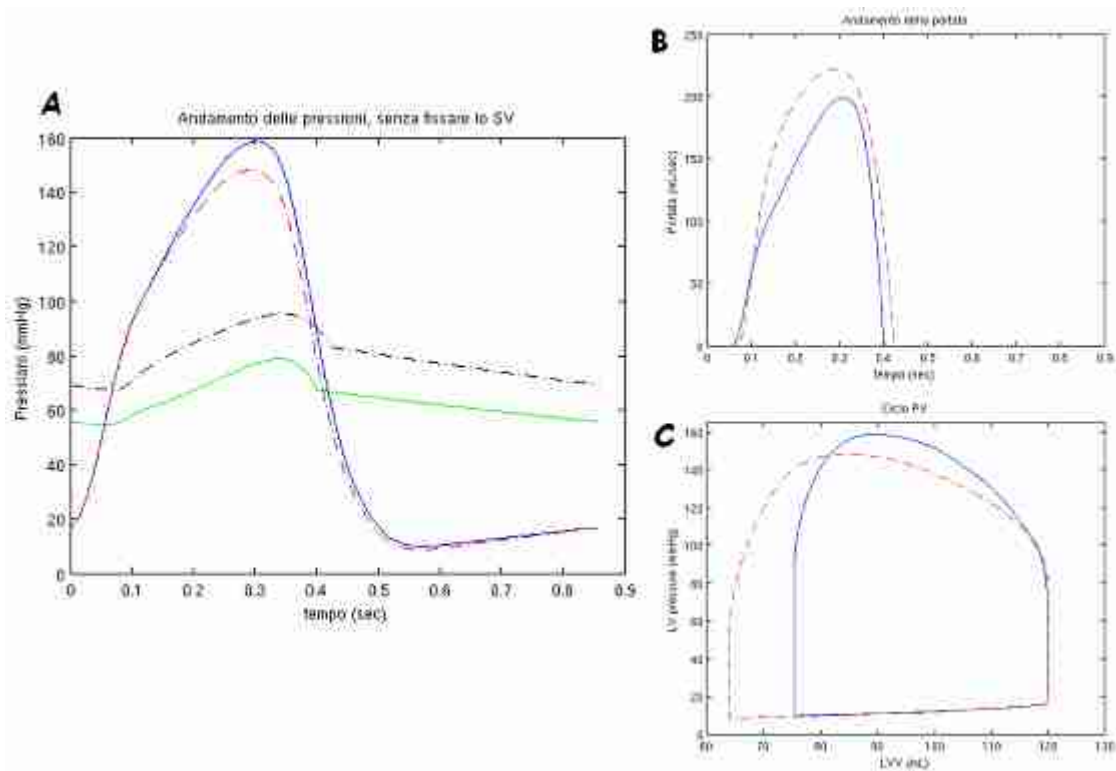


Fig. 5.3.5. A: Andamento delle pressioni ventricolare e aortica nel modello DV3 (rispettivamente curve blu e verde) e nel modello V3 (rispettivamente curve rossa e nera tratteggiate) per un soggetto stenotico, senza fissare il valore di SV .
B: Andamento della portata nel modello DV3 (curva blu) e nel modello V3 (curva rossa tratteggiata) per un soggetto stenotico, senza fissare il valore di SV .
C: Ciclo PV nel modello DV3 (curva blu) e nel modello V3 (curva rossa tratteggiata) per un soggetto stenotico, senza fissare il valore di SV .

	Te (sec)	SW (J)	SV (mL)	PeakPv (mmHg)	PeakPa (mmHg)	PeakQ (mL/sec)	$\left(\frac{\Delta p}{\gamma}\right)_{netto}$
DV3	344.0583	0.7550	44.5765	158.6886	78.8716	199.0165	57.7872
V3	354.3544	0.8850	56.1652	148.0262	95.4637	221.6340	33.4003

Tabella 5.3.4.

Lo SV in questo caso cala sensibilmente ed i due modelli danno due risultati differenti; lo SW ha un valore in entrambi i casi minore di 1: infatti non avendo fissato lo SV , l'area del ciclo PV è diminuita al diminuire dello SV e quindi anche lo SW ; la pompa cardiaca quindi non riesce più a generare il lavoro necessario a garantire uno SV costante pari a 70 mL. Un risultato rilevante riguarda il valore del picco della pressione del ventricolo sinistro e del

$\overline{(\Delta p / \gamma)_{netto}}$: infatti nel modello DV3 entrambi assumono valori fisiologicamente ammissibili in presenza di una stenosi aortica severa; sembrerebbe dunque plausibile l'assunzione che per un determinato grado di severità della stenosi aortica il cuore non riesca più a compiere adeguatamente il suo lavoro e di conseguenza lo SV diminuisca; si potrebbe anche ipotizzare che questo evento corrisponda alla fase di comparsa dei sintomi della stenosi aortica, situazione che abbiamo visto porta velocemente alla morte del soggetto.

Conclusioni

Spesso è difficile compiere un'analisi chiara dell'interazione tra i diversi sistemi fisiologici durante uno studio clinico. Questo tipo di approccio infatti richiede la realizzazione di un grande numero di misure fisiologiche in un vasto gruppo di soggetti e spesso queste misure non risultano fattibili per molti di loro.

L'utilizzo di un modello matematico risolve questo tipo di problema; il modello V3 proposto da Garcia et al. (2005)⁽³⁵⁾ e visto in questo lavoro, può essere utile al fine di studiare l'interazione tra il sistema arterioso sistemico, la valvola aortica e il ventricolo sinistro, in differenti stati patologici, utilizzando solo pochissimi parametri.

L'aggiornamento di detto modello ottenuto considerando un andamento di *EOA* variabile nel tempo (modello DV3) ha dato dei risultati interessanti, in ogni caso non modificando il numero di parametri necessari al suo funzionamento e di conseguenza la praticità del modello stesso.

Dal confronto tra i due modelli, emergono alcune considerazioni:

- La velocità di apertura e chiusura dei lembi valvolari non dà un notevole contributo di assenza di stenosi, stenosi lieve o moderata: infatti sono presenti solo modeste differenze tra i risultati dei due modelli. Quando invece la stenosi diventa più severa, il valore della velocità di apertura dei lembi porta a dei risultati differenti, che possono anche portare a modifiche della valutazione della gravità della stenosi: ad esempio, il picco della pressione del ventricolo sinistro può presentarsi più elevato, il valor medio del salto di pressione netto diventa più alto, e quindi casi di stenosi che precedentemente erano considerati moderati, sono da considerarsi severi. Se quindi è possibile disporre dell'andamento di $EOA(t)$ dai soggetti patologici, è possibile fornire una valutazione più dettagliata della patologia, soprattutto nei casi border-line tra stenosi moderata e stenosi severa, fornendo quindi un valido aiuto nella

decisione clinica, ad esempio per quanto riguarda la sostituzione o meno della valvola stenotica.

- Dato quindi che la velocità di apertura e chiusura dei lembi valvolari influenza alcuni parametri di valutazione della severità stenosi aortica, le linee guida per la valutazione della patologia suddetta, andrebbero riviste considerando anche questo fatto.

- In assenza di stenosi il modello V3 che il DV3 risultano comportarsi in maniera anomala: infatti, il picco di pressione ventricolare, l'elastanza massima E_{max} , il valor medio del salto di pressione netto, il lavoro cardiaco e la rigidità, per valori di EOA decrescenti da 4 a 2 cm^2 circa, anziché aumentare il loro valore lo diminuiscono, mentre, di conseguenza, il picco di portata e il picco di pressione aortica, per lo stesso intervallo di EOA , aumentano; non avendo trovato alcuna spiegazione fisiologica che spieghi il perché di questo andamento ci si chiede se effettivamente il modello V3 che il modello DV3 siano in grado di descrivere l'emodinamica cardiaca in assenza di stenosi, e quindi se sia necessario rivedere alcune considerazioni fatte nella modellazione numerica per entrambi i modelli.

- Un'ulteriore osservazione riguarda lo SV (stroke volume, volume eiettato dal cuore ad ogni singolo battito): nelle prove fatte, questo parametro è sempre stato tenuto costante, pari a 70 mL (valore fisiologico in assenza di scompenso cardiaco); ci si domanda però se tale assunzione qui adottata seguendo Garcia et al. (2005)⁽³⁵⁾ abbia senso dal punto di vista fisiologico: è infatti possibile che la pompa cardiaca, anche in condizioni di grave stenosi aortica, sia comunque in grado di continuare ad eiettare la stessa quantità di sangue? Oppure è più sensato pensare che il cuore, per un certo grado di severità della stenosi aortica, non riesca più ad adempiere alle sue funzioni e di conseguenza decrementi il valore dello SV ? Una prova svolta per un caso di stenosi grave senza imporre il valore dello SV , sembrerebbe dare conferma dell'ipotesi suddetta, che pare dunque meritare ulteriori approfondimenti.

- In ogni caso, l'applicazione del modello DV3 in ambito clinico, richiede preventive prove sperimentali di validazione adeguate, che comprendono test su soggetti sani e patologici e, per quest'ultimi, test pre e post impianto di sostituzione valvolare per la rimozione della patologia.

Bibliografia:

1. M J Underwood, G El Khoury, D Deronck, D Glineur, R Dion, “The aortic root: structure, function, and surgical reconstruction”, *Heart* 2000; 83: 376-380.
2. E Lansac, H S Lim, Y Shomura, K H Lim, N T Rice, W A Goetz, C M G Duran, “Aortic Root Dynamics are Asymmetric”, *The Journal of Heart Valve Disease* 2001; 14: 400-407.
3. E Lansac, H S Lim, Y Shomura, K H Lim, N T Rice, W Goetz, C Acar, C M G Duran, “A four-dimensional study of the aortic root dynamics”, *European Journal of Cardio.-thoracic Surgery* 22 (2002); 497-503.
4. P Dagum, G Randall, F J Nistal, G T Daughters, T A Timek, L E Foppiano, A F Bolger, N B Ingels, Jr and D C Miller, “Deformational Dynamics of the aortic root: modes and physiologic determinants”, *Circulation*, 1999;100: II-54 – II-62.
5. A Blase, J Walter, “Aortic Stenosis”, *The Lancet*, Vol.373, Issue 9680, Pag. 2026, 2009.
6. D Garcia, L-G Durand, “Aortic Stenosis and Systemic Hypertension”, *Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering* 2006.
7. H Baumgartner, J Hung, J Bermejo, J B Chambers, A Evangelista, B P Griffin, B Iung, C Otto, P Pellikka, M Quinones, “Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice”. *European Journal of Echocardiography* 2009; 10, 1-25.
8. L Tops, D Wood, V Delgado, J Schuijff, J Mayo, S Pasupati, F Lamers, E van der Wall, M Schalij, J Webb, J Bax, “Noninvasive Evaluation of the aortic root with multislice computed tomography”, 2008, *J Am Coll Cardiol Img*; 1: 321-30.
9. M Arsenault, N Masani, G Magni, J Yao, L Deras, N Pandian, “Variation of anatomic valve area during ejection in patients with valvular aortic stenosis evaluated by two-dimensional echocardiographic planimetry: comparison with traditional doppler data”, *J Am Cardiol* 1998; 32:1931-7.

10. C Otto, "Valvular Aortic Stenosis", *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2141-51
11. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, "ACC-AHA 2006 Practice Guidelines for the Management of Patients with valvular heart disease: executive summary", *J Am Coll Cardiol* 2006; Vol. 48.
12. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, et al., "Predictors of outcome in severe asymptomatic aortic stenosis". *N Engl J Med* 2000; 343:611-7.
13. Rosenhek R, Klar U, Schemper M, et al., "Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography" *Eur Heart J* 2004; 25: 199-205.
14. H. Baumgartner, J Hung, J Bermejo, J B Chambers, A Evangelista, B P Griffin, B Iung, C Otto, P A Pellikka, M Quinones, "Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice", *European Journal of Echocardiography* (2009) 10, 1-25.
15. D. Garcia, P. Pibarot, L-G Durand, "Analytical modelling of the instantaneous pressure gradient across the aortic valve", *Journal of Biomechanics* 38 (2005) 1303-1311.
16. D. Garcia, L. Kadem, D. Savery, P. Pibarot, L-G Durand, "Analytical modelling of the instantaneous maximal transvalvular pressure gradient in aortic stenosis", *Journal of Biomechanics* 39 (2006) 3036-3044.
17. A.P. Yoganathan, Z. He, S.C. Jones, Georgia Institute of Technology, Atlanta, Georgia, "Fluid Mechanics of Heart Valves", *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2004, 6:331-62.
18. Van Steenhoven AA, van Dongen MEH. "Model studies of the closing behavior of the aortic valve", *Circ Res.* 1969; 25:693-704.
19. Kelley RR, Goodale F, Castleman B. "The dynamics of rheumatic and calcific aortic valve disease". *Circulation*, 1960; 22: 365-75.
20. Stein PD, Munter WA. "New functional concept of valvular mechanics in normal and diseased aortic valves". *Circulation*, 1971; 44: 101-8.

21. M. Higashidate, K. Tamiya, T. Beppu, Y. Imai, Tokyo, Japan, "Regulation of the aortic valve opening. In vivo dynamic measurement of aortic valve orifice area". *J. Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 496-503.
22. M. Handke, G. Heinrichs, F. Beyersdorf, M. Olschewski, C. Bode, A. Geibel, Freiburg, Germany, "In vivo analysis of aortic valve dynamics by transesophageal 3-dimensional echocardiography with high temporal resolution", *J. Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1412-9.
23. D. Garcia, P. Pibarot, C. Landry, A. Allard, B. Chayer, J.G. Dumensnil, L.G. Durand, "Estimation of Aortic Valve Effective Orifice Area by Doppler Echocardiography: Effects of Valve Inflow Shape and Flow Rate", *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17:756-65.
24. L.M. Beauchesne, R. deKemp, K.L. Chan, I.G. Burwash, Ottawa, Ontario, Canada, "Temporal Variations in Effective Orifice Area During Ejection in Patients with Valvular Aortic Stenosis", *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 958-64.
25. Idelchik IE, "Determination of the resistance coefficients during discharge through orifices", Russian, *Gidrotekh Strait* 1953; 5:31-6.
26. Idelchik IE, *Handbook of Hydraulic resistance* 2nd ed. New York: Hemisphere Publishing Corp 1986.
27. M Handke, MD, C Jahnke, MD, G Heinrichs, PhD, J Schlegel, PhD, C Vos, PhD, D Schmitt, PhD, C Bode, MD, A Geibel, MD. "New three-dimensional echocardiographic system using digital radiofrequency data – visualization and quantitative analysis of aortic valve dynamics with high resolution" *Circulation*, 2003; 107: 2876-2879.
28. K Tamiya, M Higashidate, S Kikkawa. "Real time and simultaneous measurement of tricuspid orifice and tricuspid annulus areas in anesthetized dogs" *Circ Res.* 1989; 64: 427-436.
29. Fiore et al. 2002. "Hydraulic functional characterisation of aortic mechanical heart valve prostheses through lumped-parameter modelling.

Journal of Biomechanics 32, 1427-1432.

30. D. Burkhoff, I. Mirsky and H. Suga, "Assessment of systolic and diastolic ventricular properties via pressure-volume analysis: a guide for clinical translational, and basic researchers", *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 289: H501-H512, 2005.

31. J. Bermejo, R. Odreman, J. Feijoo, M. Mar Moreno, Paz Go´mez-Moreno, M. A. Garcı´a-Ferna´ndez, "Clinical Efficacy of Doppler -Echocardiographic Indices of Aortic Valve Stenosis: A Comparative Test-Based Analysis of Outcome", *J Am Coll Cardiol* 2003;41:142–51.

32. H. Suga, K. Sagawa and A. A. Shoukas, "Load Independence of the Instantaneous Pressure-Volume Ratio of the Canine Left Ventricle and Effects of Epinephrine and Heart Rate on the Ratio" *Circ. Res.* 1973;32:314-322.

33. H. Senzaki, C. H. Chen, and D. A. Kass, "Single-beat estimation of the end-systolic pressure-volume relation in humans. A new method with the potential for non-invasive application", *Circulation* 1996; 94(10):2497-2506.

34. N. Westerhof, J-W Lankhaar, B. E. Westerhof, "The arterial Windkessel", *Med Biol Eng Comput* (2009) 47:131–141.

35. D. Garcia, P. J. C. Barenbrug, P. Pibarot, A. L. A. J. Dekker, F. H. Van der Veen, J. G. Maessen, J. G. Dumesnil, L. G. Durand, "A ventricular-vascular coupling model in presence of aortic stenosis", *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288: H1874-H1884, 2005.

36. D. H. Fitchett, "LV arterial coupling: interactive model to predict effect of wave reflection on LV energetics", *Am J Physiol* 1991; 261: H1026-H1033.

37. R. R. Ha, J. Qian, D. L. Ware, J. B. Zwischenberger, A. Bidani, J. W. Clark, "An integrative cardiovascular model of the standing and reclining sheep", *Cardiovasc. Eng.* 2005; 5: 53-75.

38. T. Korakianitis, Y. Shi, "Numerical simulation of cardiovascular dynamics with healthy and diseased heart valves" *J. Biomech* 2005; doi:10.1016/j.jbiomech.2005.06.016.

39. J. K. Li, J. Y. Zhu, M. Nanna, "Computer modeling of the effects of aortic valve stenosis and arterial system afterload on left ventricular hypertrophy" *Comput. Biol. Med.* 1997; 27: 477-485.
40. P. Segers, N. Stergiopoulos, N. Westerhof, "Quantification of the contribution of cardiac and arterial remodeling to hypertension" *Hypertension* 2000; 36: 760-765.
41. B. W. Smith, J. G. Chase, R. I. Nokes, G. M. Shaw, G. Wake, "Minimal haemodynamic system model including ventricular interaction and valve dynamics" *Med. Eng. Phys.* 2004; 26: 131-139.
42. N. Stergiopoulos, J. J. Meister, N. Westerhof, "Determinants of stroke volume and systolic and diastolic aortic pressure", *Am. J. Physiol.* 1996; 270: H2050-H2059.
43. M. Ursino, "Interaction between carotid baroregulation and the pulsating heart: a mathematical model", *Am. J. Physiol.* 1998; 275: H1733-H1747.
44. M. Zacek, E. Krause, "Numerical simulation of the blood flow in the human cardiovascular system", *J. Biomech.* 1996; 29: 13-20.
45. S. B. Capps, R. C. Elkins, D. M. Fronk, "Body surface area as a predictor of aortic and pulmonary valve diameter", *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:975-82.
46. C. L. Garrard, A. M. Weissler and H. T. Dodge, "The relationship of alterations in systolic time intervals to ejection fraction in patients with cardiac disease", *Circulation* 1970;42:455-462.
47. K. Sagawa, "The end-systolic pressure-volume relation of the ventricle: definition, modifications and clinical use", *Circulation* 1981; 63: 1223 -1227.
48. K. Sunagawa, W. L. Maughan, and K. Sagawa, "Optimal Arterial Resistance for the Maximal Stroke Work Studied in Isolated Canine Left Ventricle", *Circulation*, 1985, 56: 586-595.
49. R. G. McKay, J. M. Aroesty, G. V. Heller, H. D. Royal, S. E. Warren and W. Grossman, "Assessment of the end-systolic pressure-volume relationship in

- human beings with the use of a timevarying elastance model” *Circulation* 74, No. 1, 97-104, 1986.
50. M. R. Starling, R. A. Walsh, L. J. Dell'Italia, G. B. J. Mancini, J. C. Lasher, and J. L. Lancaster, “The relationship of various measures of end-systole to left ventricular maximum time-varying elastance in man”, *Circulation* 76, No. 1, 32-43, 1987.
51. A. Ganau, R. B. Devereux, T. G. Pickering, M. J. Roman, P. L. Schnall, S. Santucci, M. C. Spitzer and J. H. Laragh, “Relation of Left Ventricular Hemodynamic Load and Contractile Performance to Left Ventricular Mass in Hypertension”, *Circulation* 1990;81:25-36.
52. R. P. Kelly, C.-T. Ting, T.-M. Yang, C.-P. Liu, W. L. Maughan, M.-S. Chang and D. A. Kass, “Effective Arterial Elastance as Index of Arterial Vascular Load in Humans”, *Circulation* 1992;86:513-521.
53. D. Georgakopoulos, W. A. Mitzner, C.-H. Chen, B. J. Byrne, H. D. Millar, J. M. Hare and D. A. Kass, “In vivo murine left ventricular pressure-volume relations by miniaturized conductance micromanometry”, *Am. J. Physiol.* 274 (Heart Circ. Physiol. 43):H1416–H1422, 1998.
54. C.-H. Chen, B. Fetcs, E. Nevo, C. E. Rochitte, K.-R. Chiou, P. Y.-A. Ding, M. Kawaguchi, D. A. Kass, “Noninvasive Single-Beat Determination of Left Ventricular End-Systolic Elastance in Humans”, *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2028 –34.
55. A. M. Weissler, W. S. Harris and C. D. Schoenfeld, “Systolic Time Intervals in Heart Failure in Man”, *Circulation* 1968;37:149-159.
56. Sao et al, “Quantizzazione della stenosi aortica”
57. J. D. Carroll, E. P. Carroll, T. Feldman, D. M. Ward, R. M. Lang, D. McGaughey and R. B. Karp, “Sex-Associated Differences in Left Ventricular Function in Aortic Stenosis of the Elderly” *Circulation* 1992;86:1099-1107.
58. M. Haykowsky, D. Taylor, K. Teo, A. Quinney and D. Humen, “Left Ventricular Wall Stress During Leg-Press Exercise Performed With a Brief

Valsalva Maneuver”, *Chest* 2001;119;150-154.

59. W. Grossman, D. Jones and L. P. McLaurin, “Wall Stress and Patterns of Hypertrophy in the Human Left Ventricle”, *The Journal of Clinical Investigation* Volume 56 July 1975.56-64.

60. D. T. Mason, E. Braunwald, J. Ross, and A. G. Morrow, “Diagnostic Value of the First and Second Derivatives of the Arterial Pressure Pulse in Aortic Valve Disease and in Hypertrophic Subaortic Stenosis”, *Circulation* 1964;30;90-100.

61. S.R. Ommen, R.A. Nishimura, C.P. Appleton, F.A. Miller, J.K. Oh, M.M. Redfield, A.J. Tajik, “Clinical Utility of Doppler Echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the Estimation of Left Ventricular Filling Pressures”, *Circulation* 2000;102;1788-1794.

62. L. Dexter, W. L. Kraus, D. S. Dock, E. Woodward and F. W. Haynes, “AORTIC STENOSIS”, BOSTON, MASS (1959).

63. R. B. Stamm, R. P. Martin, “Quantification of Pressure Gradients Across Stenotic Valves by Doppler Ultrasound”, *JACC* Vol 2. No 4 October 1983 707-18.

64. G. F. Sholler, S. D. Colan, S. P. Sanders, J. F. Keane, “Noninvasive Estimation of the Left Ventricular Pressure Waveform Throughout Ejection in Young Patients With Aortic Stenosis”, *JACC* Vol. 12. No.2 August 1988:492-7.

65. P. Teirstein, M. Yeager, P. G. Yock, R. L. Popp, “Doppler Echocardiographic Measurement of Aortic Valve Area in Aortic Stenosis: A Noninvasive Application of the Gorlin Formula”, *JACC* Vol. 8, No.5 November 1986:1059-65.

66. J. G. Dumesnil, P. Pibarot and B. Carabello, “Paradoxical low flow and/or low gradient severe aortic stenosis despite preserved left ventricular ejection fraction: implications for diagnosis and treatment”, *European Heart Journal* (2010) 31, 281–289.

67. P. Segers, N. Stergiopoulos and N. Westerhof, "Relation of effective arterial elastance to arterial system properties", *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 282: H1401-H1046, 2002.

Appendice

A. Il teorema della quantità di moto

Consideriamo, in un generico campo di moto, una porzione di fluido racchiusa entro un volume \mathcal{V} (volume di controllo) delimitato dalla superficie A_{tot} . Tale volume è soggetto ad una serie di forze esterne, in particolare:

- forze di volume, che indichiamo con G ;
- forze di superficie, cioè trasmesse al volume attraverso la superficie che lo racchiude; le indichiamo, per ora genericamente, con Π ;
- forze legate allo stato cinematico del fluido, e cioè: forze dovute all'eventuale inerzia temporale del moto, che indichiamo con I , e forze dovute all'inerzia convettiva, che indichiamo con D .

Per equilibrio del fluido contenuto nel volume di controllo deve essere verificata la condizione:

$$G + \Pi + I + D = 0 \quad (\text{A1})$$

L'equazione (A1) esprime la forma generale del teorema della quantità di moto. L'espressione diventa operativamente utile assumendo l'ipotesi di fluido omogeneo e incomprimibile e purchè, nel problema in esame, il volume di controllo venga scelto secondo criteri oculati. In particolare: la porzione di superficie A_i attraverso la quale si ha ingresso della corrente nel volume di controllo e la porzione di superficie A_u attraverso la quale si ha uscita della corrente dal volume di controllo devono essere piane e le correnti che le attraversano devono potersi dire monodimensionali. In tal caso si ha:

- G : assumendo che la sola forza di volume sia quella legata al campo gravitazionale, G è la forza peso del volume fluido isolato. Sarà sempre, per definizione, una forza verticale diretta verso il basso, di modulo pari a $G = \gamma \mathcal{V}$, essendo \mathcal{V} il volume isolato e γ il peso specifico del fluido.

- Π : sono le forze legate allo stato di tensione agente sulla superficie del volume di controllo. Usualmente possono essere trascurati gli effetti degli sforzi tangenziali, sicchè Π dipende solo dalla distribuzione delle pressioni su A_{tot} . Data la scelta operata per il volume di controllo, le forze Π sono:

- P_i : è la forza che agisce sul volume di controllo attraverso la superficie A_i in virtù dello stato di pressione agente su detta superficie. Poichè la corrente che attraversa A_i è monodimensionale, sulla superficie la pressione è distribuita idrostaticamente. Ricordando che A_i è piana, si ha dunque per il modulo: $P_i = p_{Gi} A_i$, dove p_{Gi} è la pressione baricentrica. P_i inoltre è diretta normalmente ad A_i , ed il suo verso dipende dal segno di p_{Gi} .

- P_u : è la forza che agisce sul volume di controllo attraverso la superficie A_u in virtù dello stato di pressione agente su detta superficie. Per essa valgono le medesime considerazioni espresse al punto precedente (naturalmente cambiando opportunamente il pedice alle grandezze significative).

- P_r : è la forza che agisce sul volume di controllo attraverso la superficie rimanente A_r (A_r cioè è tale che $A_{\text{tot}} = A_i + A_u + A_r$) in virtù dello stato di pressione agente su detta superficie. Per la sua valutazione, si ragiona di volta in volta nello specifico caso applicativo. Si noti che in relazione allo specifico problema e alla scelta di conseguenza operata per la delimitazione di \mathcal{V} la superficie A_r può essere in tutto o in parte formata da una superficie solida (per esempio, la superficie interna di un condotto).

- I e D : sono le forze legate all'inerzia, rispettivamente temporale e convettiva, del fluido contenuto nel volume di controllo. Data la scelta operata per \mathcal{V} si ha:

- D : è la spinta dinamica (o inerziale convettiva) che la corrente in ingresso esercita sul volume isolato attraverso la superficie A_i . Essa ha la direzione della velocità della corrente in ingresso, e verso tale da comprimere il volume di controllo. Il suo modulo è pari a $D_i = \rho \beta Q_i V_i$, dove ρ è la densità del fluido, Q_i è la portata in ingresso attraverso A_i e V_i è la velocità media della corrente nella

medesima sezione. Il coefficiente moltiplicativo β tiene conto dello scostamento della velocità media V dall'effettivo profilo delle velocità nella sezione, ed il suo valore dipende, appunto, dalla forma del profilo di velocità (in particolare, $\beta = 1$ per profilo uniforme).

- D_u : è la spinta dinamica (o inerziale convettiva) che la corrente in uscita esercita sul volume isolato attraverso la superficie A_u . Per essa valgono le medesime considerazioni espresse al punto precedente (naturalmente cambiando opportunamente il pedice alle grandezze significative).

- I : è la forza dovuta all'eventuale inerzia locale del fluido contenuto nel volume di controllo. Nel caso di corrente monodimensionale, detta forza assume l'espressione $I = -\rho \int_V \frac{\partial \mathcal{V}}{\partial t} dV$.

L'equilibrio del volume di controllo, ovvero il teorema della quantità di moto applicato al volume di controllo, risulta pertanto espresso dalla relazione vettoriale:

$$G + P_i + P_u + P_r + D_i + D_u + I = 0 \quad (A2)$$

L'applicazione dell'equazione (A2) richiede normalmente che l'equazione stessa venga proiettata lungo gli assi di un opportuno sistema di riferimento. Si osservi che le relazioni scalari che ne derivano esprimono l'equilibrio del volume di controllo nella direzione degli assi stessi.

B.

Si consideri l'integrale che compare nell'equazione (2.2.9). Si ha, tenendo conto anche dell'equazione (2.2.10a)

$$\int_1^2 \frac{1}{A} ds = \int_1^2 \frac{1}{\pi r^2} ds = \int_1^{vc} \frac{1}{\pi r^2} ds + \int_{vc}^2 \frac{1}{\pi r^2} ds \quad (B1)$$

Si sviluppa nel seguito l'integrale esteso tra la sezione 1 e la sezione vc. Osservando che, in base alla prima delle (2.2.10b), $dr = ds \tan \alpha_v$, si può immediatamente scrivere

$$\int_1^{vc} \frac{1}{\pi r^2} ds = \int_R^{r_{EOA}} \frac{1}{\pi r^2} \frac{-dr}{\tan \alpha_m} = \frac{1}{\pi \tan \alpha_m} \left(\frac{1}{r_{EOA}} - \frac{1}{R} \right) \quad (B2)$$

essendo r_{EOA} il raggio del getto conico nella sezione di vena contratta. L'angolo α_m è tale che $\tan \alpha_m = \frac{R - r_{EOA}}{L_m}$. L'equazione (B2) può dunque essere riscritta

come

$$\int_1^{vc} \frac{1}{\pi r^2} ds = \frac{L_m}{\pi R r_{EOA}} \quad (B3)$$

Seguendo il medesimo approccio per lo sviluppo dell'integrale esteso tra la sezione vc e la sezione 2 si ottiene

$$\int_{vc}^2 \frac{1}{\pi r^2} ds = \frac{L_v}{\pi R r_{EOA}} \quad (B4)$$

Si ha perciò, complessivamente

$$\int_1^2 \frac{1}{A} ds = \frac{L}{\pi R r_{EOA}} \quad (B5)$$

ovvero, in termini d'area piuttosto che di raggio

$$\int_1^2 \frac{1}{A} ds = \frac{L}{\sqrt{EOA \cdot A_2}} \quad (B6)$$

C.

Il secondo integrale nell'equazione (2.4.1) può essere riscritto come

$$\int_2^1 \frac{1}{A^2} \frac{\partial A}{\partial t} ds = \int_1^2 \frac{2}{\pi r^3} \frac{\partial r}{\partial t} ds = \int_1^{vc} \frac{2}{\pi r^3} \frac{\partial r}{\partial t} ds + \int_{vc}^2 \frac{2}{\pi r^3} \frac{\partial r}{\partial t} ds \quad (C1)$$

Si sviluppa nel seguito l'integrale esteso tra la sezione 1 e la sezione vc. Ricordando l'espressione assunta per r tra la sezione 1 e la vc (equazione (2.2.10a)), la relazione $\tan \alpha_m = (R - r_{EOA}) / L_m$ ed osservando che $r_{EOA} = r_{EOA}(t)$ e $L_m = L_m(t)$, si ha

$$\begin{aligned} s &= \frac{R - r}{\tan \alpha_m} = \frac{R - r}{R - r_{EOA}} L_m \\ ds &= \frac{-dr}{\tan \alpha_m} = \frac{-L_m}{(R - r_{EOA})} dr \\ \frac{\partial r}{\partial t} &= -s \frac{\partial \tan \alpha_m}{\partial t} = s \left[\frac{1}{L_m} \frac{\partial r_{EOA}}{\partial t} + \frac{R - r_{EOA}}{L_m^2} \frac{\partial L_m}{\partial t} \right] = \\ &= \frac{R - r}{R - r_{EOA}} L_m \left[\frac{1}{L_m} \frac{\partial r_{EOA}}{\partial t} + \frac{R - r_{EOA}}{L_m^2} \frac{\partial L_m}{\partial t} \right] \end{aligned} \quad (C2)$$

L'integrale in (C1) tra 1 e vc diventa perciò

$$\begin{aligned}
\int_1^{vc} \frac{2}{\pi r^3} \frac{\partial r}{\partial t} ds &= \int_R^{r_{EOA}} \frac{2}{\pi r^3} \frac{R-r}{R-r_{EOA}} L_m \left[\frac{1}{L_m} \frac{\partial r_{EOA}}{\partial \alpha} + \frac{R-r_{EOA}}{L_m^2} \frac{\partial L_m}{\partial \alpha} \right] \frac{-L_m}{(R-r_{EOA})} dr \\
&= \int_R^{r_{EOA}} -\frac{2L_m}{\pi (R-r_{EOA})^2} \left(\frac{\partial r_{EOA}}{\partial t} + \frac{R-r_{EOA}}{L_m} \frac{\partial L_m}{\partial t} \right) \frac{(R-r)}{r^3} dr \\
&= \frac{2L_m}{\pi (R-r_{EOA})^2} \left(\frac{\partial r_{EOA}}{\partial t} + \frac{R-r_{EOA}}{L_m} \frac{\partial L_m}{\partial t} \right) \int_R^{r_{EOA}} -\frac{(R-r)}{r^3} dr \\
&= \frac{2L_m}{\pi (R-r_{EOA})^2} \left(\frac{\partial r_{EOA}}{\partial t} + \frac{R-r_{EOA}}{L_m} \frac{\partial L_m}{\partial t} \right) \frac{(R-2r)}{2r^2} \Big|_R^{r_{EOA}} \\
&= \frac{2L_m}{\pi (R-r_{EOA})^2} \left(\frac{\partial r_{EOA}}{\partial t} + \frac{R-r_{EOA}}{L_m} \frac{\partial L_m}{\partial t} \right) \frac{R(R-r_{EOA})^2}{2R^2 r_{EOA}^2} \\
&= \frac{L_m}{\pi R r_{EOA}^2} \left(\frac{\partial r_{EOA}}{\partial t} + \frac{R-r_{EOA}}{L_m} \frac{\partial L_m}{\partial t} \right) \\
&= \frac{L_m}{\sqrt{A_2 \cdot EOA}} \left[\frac{1}{2 \cdot EOA} \frac{\partial EOA}{\partial t} + \left(\sqrt{\frac{A_2}{EOA}} - 1 \right) \frac{1}{L_m} \frac{\partial L_m}{\partial \alpha} \right] \\
&= \frac{1}{\sqrt{A_2 \cdot EOA}} \left[\frac{L_m}{2 \cdot EOA} \frac{\partial EOA}{\partial t} + \left(\sqrt{\frac{A_2}{EOA}} - 1 \right) \frac{\partial L_m}{\partial \alpha} \right] \tag{C3}
\end{aligned}$$

Seguendo il medesimo approccio per lo sviluppo dell'integrale esteso tra la sezione vc e la sezione 2 si ottiene

$$\int_{vc}^2 \frac{2}{\pi r^3} \frac{\partial r}{\partial t} ds = \frac{1}{\sqrt{A_2 \cdot EOA}} \left[\frac{L_v}{2 \cdot EOA} \frac{\partial EOA}{\partial \alpha} + \left(\sqrt{\frac{A_2}{EOA}} - 1 \right) \frac{\partial L_v}{\partial \alpha} \right] \tag{C4}$$

e dunque per l'integrale esteso tra 1 e 2

$$\int_1^2 \frac{2}{\pi r^3} \frac{\partial r}{\partial t} ds = \frac{1}{\sqrt{A_2 \cdot EOA}} \left[\frac{L}{2 \cdot EOA} \frac{\partial EOA}{\partial \alpha} + \left(\sqrt{\frac{A_2}{EOA}} - 1 \right) \frac{\partial L}{\partial \alpha} \right] \tag{C5}$$

Ricordando ora che $L = 2\pi \sqrt{A_2 - EOA}$ e che dunque

$\partial L / \partial t = -\left(\pi / \sqrt{A_2 - EOA} \right) \partial EOA / \partial \alpha$ l'espressione (C5) può essere riscritta come

$$\begin{aligned}
\int_1^2 \frac{2}{\pi r^3} \frac{\partial r}{\partial t} ds &= \frac{\pi}{\sqrt{A_2 \cdot EOA}} \left(\frac{\sqrt{A_2 - EOA}}{EOA} - \frac{\sqrt{A_2} - \sqrt{EOA}}{\sqrt{EOA}} \frac{1}{\sqrt{A_2 - EOA}} \right) \frac{\partial EOA}{\partial t} \\
&= \frac{\pi}{\sqrt{A_2 \cdot EOA}} \frac{1}{\sqrt{EOA}} \left(\frac{\sqrt{A_2 - EOA}}{\sqrt{EOA}} - \frac{\sqrt{A_2} - \sqrt{EOA}}{\sqrt{A_2 - EOA}} \right) \frac{\partial EOA}{\partial t} \\
&= \frac{\pi}{\sqrt{A_2 \cdot EOA}} \frac{1}{\sqrt{EOA}} \frac{A_2 - EOA - \sqrt{EOA} \sqrt{A_2} + EOA}{\sqrt{EOA} \sqrt{A_2 - EOA}} \frac{\partial EOA}{\partial t} \\
&= \frac{\pi}{EOA^{1.5}} \frac{1 - \sqrt{EOA/A_2}}{\sqrt{1 - EOA/A_2}} \frac{\partial EOA}{\partial t}
\end{aligned} \tag{C6}$$

Ringraziamenti

“Tanto tuonò che piovve”

Permettami di iniziare così cara mamma, con una citazione di Socrate presente anche nel tuo papiro di laurea; e sì, è stata dura infatti arrivare finalmente a questo importante passo per la mia vita, soprattutto durante questo ultimo anno in cui dire che ne sono successe di tutti i colori è dir poco, ma finalmente eccomi qui!

Alla fine della mia carriera universitaria ci sono due persone molto importanti da ringraziare, che hanno reso possibile tutto questo, papà Alessandro e mamma Maria, sia per avermi permesso, economicamente parlando, di vivere l'esperienza universitaria, ma soprattutto per il supporto e il continuo appoggio che mi avete sempre dato; credo infatti che col mio “caratteraccio” non sia stato per niente facile avermi intorno, soprattutto magari durante la preparazione di un esame a parer mio impossibile! Grazie per essermi sempre stati vicini sia nei momenti meno facili che nei momenti più belli!Grazie!

Un ringraziamento importante va fatto anche a tutti i miei fratelli: Chiara e Mario, per le giornate passate insieme a studiare, supportandoci a vicenda, Edoardo, per la sua comprensione durante i miei sfoghi, Emma e Francesco per aver accompagnato i miei studi con la loro musica; grazie perché siete tutti molto importanti!

Desidero poi ringraziare in maniera particolare la Prof.ssa Francesca Maria Susin, per avermi permesso di svolgere questo lavoro di tesi: innanzitutto grazie per l'enorme pazienza e disponibilità che ha dimostrato nei miei riguardi e per avermi insegnato molto durante questa esperienza.

Un grazie inoltre va ai miei compagni di università: sono stati cinque anni intensi e molte volte difficili, ma insieme siamo riusciti a superarli con non

poche risate durante le interminabili giornate di studio e perché no, anche con qualche gita a Gardaland! Un grazie in particolare credo di doverlo fare a te Jessica, perché oltre ad essere stata una compagna d'università e coinquilina per più di qualche anno, sei stata un'amica, che nonostante tutto, è riuscita a sopportarmi e a darmi una mano.

Infine credo di dover dire un grazie anche ai numerosi parenti e amici che mi sono sempre stati vicini; in particolare, grazie cara nonna Adelina e scusa se ti ho fatto un pò penare con questa laurea! Grazie anche a te Zanto, che anche se non sei più qui con noi, mi hai sempre incoraggiata e sostenuta!